

کانینگهام، لوونو، بلوم، داش، هافمن، کیسی، اسپونگ

بارداری و زایمان

ویلیامز

https://t.me/Khu_medical



 @khu_medical

 @khu_medical

 @khu_medical

جلد اول

ویرایش بیست و پنجم / ۲۰۱۸

ترجمه: دکتر مهرناز ولدان
دکتر الهام فخارزاده نائینی
دکتر مینا فتحی کازرونی
ویرایش: دکتر مونا مهمدی





CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

https://t.me/Khu_medical

بارداری و زایمان ویلیامز

جلد اول

ویراست ۲۵

۲۰۱۸

https://t.me/Khu_medical

تألیف

ف. گری کانینگهام

کنت ج. لونر

اسیتون ل. بلوم

جودی س. داش

باربارا ل. هافمن

برایان م. کیسی

کترین ی. اسپونگ

ترجمه

دکتر مهرناز ولدان

متخصص زنان و زایمان

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر الهام فخارزاده نائینی

دکتر مینا فتحی کازرونی

ویراستار

دکتر مونا مهمدی



@khu_medical

فهرست جلد اول

بخش ۱ نمای کلی ۱۱
فصل ۱: مروری کلی بر مامایی ۱۲

بخش ۲ آناتومی و فیزیولوژی مادر ۲۷

فصل ۲: آناتومی مادر ۲۸
فصل ۳: ناهنجاری‌های ادراری - تناسلی مادرزادی ۵۶
فصل ۴: فیزیولوژی مادر ۸۰

بخش ۳ تشکیل جفت، رویان‌زایی، و تکامل جنین ۱۲۵

فصل ۵: لانه‌گزینی و تشکیل جفت ۱۲۶
فصل ۶: ناهنجاری‌های جفت ۱۷۲
فصل ۷: رشد و تکامل ظاهری رویان و جنین ۱۸۹

بخش ۴ مراقبت‌های پیش از بارداری و پره‌ناتال ۲۱۷

فصل ۸: مشاوره پیش از بارداری ۲۱۸
فصل ۹: اوقات پره‌ناتال ۲۳۳

بخش ۵ جنین بیمار ۲۶۵

فصل ۱۰: تصویربرداری از جنین ۲۶۶
فصل ۱۱: مایع آمنیونی ۳۲۵
فصل ۱۲: تراتولوژی، تراتوژن‌ها و مواد سمی برای جنین ۳۳۸
فصل ۱۳: ژنتیک ۳۶۷
فصل ۱۴: تشخیص پره‌ناتال ۴۰۳
فصل ۱۵: اختلالات جنینی ۴۳۷
فصل ۱۶: درمان جنین ۴۶۰
فصل ۱۷: ارزیابی جنین ۴۸۳

بخش ۶ عوارض زودرس بارداری ۵۰۱

فصل ۱۸: سقط ۵۰۲
فصل ۱۹: بارداری نابجا ۵۳۹
فصل ۲۰: بیماری تروفوبلاستیک بارداری ۵۶۵

نمایه ۵۸۱

مقدمه مترجم

کتاب ویلیامز سالیان متمادی است که چراغ راهنمایی برای دانشجویان، کارورزان و دستیاران گروه زنان و مامایی بوده است. اولین چاپ این کتاب در سال ۱۹۰۳ بود که با استقبال زیادی روبرو شد و بعد از آن چندین دوره تجدید چاپ شده است. کتاب حاضر بیست و پنجمین ویرایش ویلیامز می باشد که اطلاعات مامایی و زنان را به روز کرده است. ترجمه این کتاب با کمال دقت و حفظ امانت انجام شده است و تلاش مترجمین بر این بوده است که سلیس و روان باشد تا همکاران و دانشجویان عزیز سریعتر و راحت تر مطالعه نمایند. امید است که ترجمه این کتاب باعث ارتقای علمی دانشجویان و دستیاران باشد و کمکی هر چند کوچک در جهت حفظ ارتقاء سطح سلامت بانوان ایران زمین باشد. به طور حتم ترجمه این کتاب هر چند که با دقت فراوان انجام شده است، خالی از ایراد و اشتباه نخواهد بود. لذا از خوانندگان و سروران گرامی خواهشمند است جهت رفع اشکالات و ارتقای ترجمه در چاپ های بعدی ما را یاری فرمایند.

دکتر مهرناز ولدان

دانشیار گروه زنان و مامایی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



@khu_medical

مقدمه مؤلف

بیست و پنجمین ویرایش کتاب مامایی ویلیامز را با تشکر از کسانی که اولین ویرایش آن را باینش و تخصص به رشته تحریر درآوردند، جشن می‌گیریم. در ابتدای هر فصل به دلیل احترام به اولین نویسنده این کتاب J. Whitridge Williams از ویرایش اول این کتاب مطلبی که تکمیل‌کننده موضوع است آورده‌ایم. در این روند متوجه پیشرفت‌های بزرگ علم مامایی مدرن از سال ۱۹۰۳ تا به کنون شده‌ایم. بعضی از مباحث کلاسیک هنوز باقی است. زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و عفونت‌ها از این مثال‌هاست. گفته می‌شود بسیاری از پیشرفت‌ها از تحقیقات دقیق مبتنی بر شواهد ناشی شده‌اند و ما از قدرت این ایده آکادمیک برای تقویت تخصص در دهه‌های آینده حمایت می‌کنیم.

در ویرایش بیست و پنجم، اصول مامایی مثل آناتومی و فیزیولوژی مادر، مراقبت پره‌ناتال و قبل از بارداری، زایمان، وضع حمل و نفاس را شرح می‌دهیم. همچنین به بحث در مورد جزئیات عوارض مامایی مثل زایمان پره‌ترم، خونریزی، افزایش فشارخون و بسیاری دیگر می‌پردازیم. برای تأکید بر حرف «م» در طب مادری - جنینی، بسیاری از اختلالات جراحی و پزشکی که بارداری را دچار عارضه می‌کند مجدداً مورد بحث قرار می‌گیرند و بیمار دوم ما (جنین) مورد توجه خاص است و یک بخش کامل به تشخیص و درمان اختلالات جنینی اختصاص یافته است. به تمامی دلایل بالا، ما یکبار دیگر بر پشتیبانی بر پایه علم - موضوعات بالینی با تأکید ویژه بر اصول بیوشیمیایی و فیزیولوژیک تأکید می‌کنیم. همانطور که از ویژگی‌های ویرایش‌های قبلی این کتاب بود، مطالب با توضیحات شیوه‌های مبتنی بر شواهد موافق بودند. مطالعات کارشناسانه بالینی به این مباحث عمق بخشیده‌اند و برای پزشکان پرمشغله که شدیداً گرفتار هستند نوشته شده‌اند.

برای رسیدن به این اهداف، متن با بیش از ۳۰۰۰ مقاله جدید تا سال ۲۰۱۷ به روزرسانی شد. بیش از تقریباً ۹۰۰ تصویر، نمودار، سونوگرام و MRI، عکس، فتومیکروگراف و نمودار - داده جدید که تقریباً همگی دارای رنگ‌آمیزی زنده‌ای هستند به کتاب اضافه شده است. تصویرگران پزشکی ما بخش عمده‌ای از تصاویر هنری اصلی را - ارائه کرده‌اند.

همچنین مثل گذشته، دستورالعمل‌های سازمان‌های حرفه‌ای و دانشگاهی مثل کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا، انجمن طب مادر - جنین، مؤسسه ملی سلامت و مؤسسه ملی سلامت کودکان و تکامل انسانی، مراکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها و سایر منابع قانونی را به صورت همزمان ترکیب کرده‌ایم. بسیاری از این داده‌ها در قریب به ۱۰۰ جدول جدید ارائه شده‌اند که مطالعه و استفاده از آنها بر سهولت امکان‌پذیر باشد. به علاوه، بسیاری از الگوریتم‌های درمانی و تشخیص برای راهنمایی سریع پزشکان موجود هستند. گرچه ما تلاش می‌کنیم تا از منابع متعدد استفاده کرده و گزینه‌های متعدد مبتنی بر شواهد را برای چنین برنامه‌های درمانی ارائه کنیم، تجارب بالینی خود را نیز از بخش بزرگ مامایی بیمارستان پارکلند در کتاب ذکر کرده‌ایم. معتقد هستیم که این موارد مثال‌های تخصصی از مامایی مبتنی بر شواهد است ولی اعتراف می‌کنیم که نمی‌توانند تنها روش درمانی را تشکیل دهند.

ف. گری کانینگهام

کنث ج. لونر

اسیتون ل. بلوم

جودی س. داش

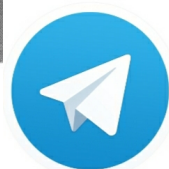
باربارا ل. هافمن

برایان م. کیسی

کترین ی. اسپونگ

https://t.me/Khu_medical

بخش ۱
نمای کلی



@khu_medical



فصل ۱



@khu_medical

مروری کلی بر مامایی

آمارهای حیاتی

میزان بارداری در ایالات متحده

معیارهای سنجش مراقبت مامایی

موضوعات مطرح در مامایی

می‌شوند، منعکس می‌شود. به طور مستقیم، شاخص‌هایی که پیامدهای مامایی و پری‌ناتال ضعیف دارند، منجر به این فرضیه می‌شوند که مراقبت پزشکی برای کل جمعیت کمبود دارد. با این تفکر، ما امروزه سیناپسی از موقعیت اخیر سلامت مادر و نوزاد در ایالات متحده ارائه می‌کنیم که با مامایی مرتبط است.

آمارهای حیاتی

سیستم‌های ملی آمارهای حیاتی ایالات متحده، قدیمی‌ترین و موفق‌ترین نمونه‌ای هستند که بر نقش تبادل داده‌های بین حکومتی در سلامت عمومی تأکید می‌نمایند. مرکز ملی آمارهای سلامت آمارهای رسمی را از طریق بستن قراردادهای پیمانی با دستگاه‌های ثبت داده‌های حیاتی، که از لحاظ حقوقی مسئول ثبت موارد تولد، مرگ جنین، مرگ، ازدواج و طلاق هستند، جمع‌آوری و منتشر می‌سازد. دفاتر این سازمان، به‌طور مجزا در ۵۰ ایالت (هر ایالت به‌طور مجزا)، دو منطقه (منطقه کلمبیا و شهر نیویورک) و ۵ ناحیه (ساموآی آمریکا، گوام، جزایر ماریانای شمالی، پورتوریکو، و جزایر ویرجین) استقرار یافته‌اند.

گواهینامه استاندارد تولدهای زنده، در سال ۱۹۸۹ مورد بازنگری قرار گرفت، تا اطلاعات بسیار بیشتری را در زمینه عوامل خطر ساز طبی و عوامل مربوط به شیوه زندگی و مراقبت‌های مامایی انجام شده دربرگیرد. در سال ۲۰۰۳، نسخه کاملاً بازنگری شده‌ای از «گواهی استاندارد تولد زنده» در ایالات متحده مورد استفاده قرار گرفت. طبقات ارتقایافته داده‌ها و مثال‌هایی اختصاصی از هر یک، به‌طور خلاصه در جدول ۱-۱ ارائه شده‌اند. تا سال ۲۰۱۳، ۳۵ ایالت گواهی تولد تجدیدنظر شده را که ۷۶ درصد تمام تولدها را نشان می‌داد، اجرا

در صفحات بعدی من سعی کرده‌ام به‌طور خلاصه اصول علمی و کاربرد عملی مامایی را که به نظر سخت و مشکل می‌رسد، به زبان ساده بیان کنم. در عین حال، من تلاش کرده‌ام تا جنبه‌های عملی مامایی را به روشی که خدمات مامایی دقیقاً در کنار تخت بیمار قابل انجام باشد، ارائه دهم.

J. Whitridge Williams (1903)

پس مقدمه ویراست اول کتاب مامایی ویلیامز (کتاب مرجع برای استفاده دانشجویان و پزشکان) را بخوانید. در ویرایش بیست و پنجم، در تلاش برای پیروی از اصول توصیف شده توسط ویلیامز هستیم و هر فصل با نقل قولی از کتاب اصلی شروع می‌شود.

علم و دانش بالینی مامایی با تولیدمثل انسان مرتبط است. متخصص سلامت و تندرستی با کیفیت بخشیدن به مراقبت پری‌ناتال، وضعیت خانم باردار و جنین وی را بهبود می‌بخشد. این مراقبت مستلزم شناخت مناسب و درمان عوارض، نظارت بر زایمان و وضع حمل، مراقبت اولیه نوزاد و درمان در دوره نفاس است. مراقبت بعد از زایمان سلامت را بهبود بخشیده و گزینه‌های برنامه‌ریزی خانواده را ارائه می‌کند.

اهمیت مامایی با استفاده از پیامدهای مادری و نوزادی که به صورت شاخص کیفیت سلامت و زندگی در میان ملت‌ها تعریف

جدول ۱-۱. طبقات کلی اطلاعات جدید افزوده شده به نسخه بازنگری شده سال ۲۰۰۳ گواهی تولد

عوامل خطر ساز بارداری - مثال‌ها: زایمان پیش از موعد قبلی، اکلامپسی قبلی

اقدامات مامایی - مثال‌ها: توکولیز - سرکلاژ، چرخش سر از خارج

زایمان - مثال‌ها: نمایش غیر سفالیک، گلوکوکور تیکوئیدها برای بلوغ ریه جنین، تجویز آنتی بیوتیک در حین زایمان

وضع حمل - مثال‌ها: وضع حمل واژینال ناموفق از طریق عمل جراحی، آزمودن زایمان پس از سزارین قبلی

نوزاد - مثال‌ها: تهویه کمکی، درمان با سورفاکتانت، ناهنجاری‌های مادرزادی

تعاریف پیشنهادی از سوی NCHS و CDC به شرح زیر

می‌باشند:

کرده بودند (MacDorman, ۲۰۱۵). آنچه مهم است، ویرایش

۲۰۰۳ گواهی مرگ جمعیتی شامل قسمتی است که اطلاعات

بارداری هر فرد را ثبت می‌کند که نهایتاً قرار است در تمامی ایالات

اجرا شود (Joseph, ۲۰۱۷).

دوره پری‌ناتال (perinatal period). دوره پس از تولد یک

نوزاد که پس از ۲۰ هفتگی متولد شده است. این دوره ۲۸

روز کامل پس از زایمان پایان می‌یابد. در صورت محاسبه

میزان‌های دوره پری‌ناتال براساس وزن تولد به جای سن

بارداری، توصیه می‌شود که شروع دوره پری‌ناتال از وزن ۵۰۰

گرم در نظر گرفته شود.

تولد (birth). خروج یا خارج‌سازی کامل جنین از مادر، از هفته

۲۰ بارداری به بعد. در صورت فقدان معیارهای صحیح برای

تعیین سن بارداری، اگر جنین زیر ۵۰۰ گرم وزن داشته باشد،

در آمارهای حیاتی، اغلب به جای واژه تولد، از واژه سقط

استفاده می‌شود.

وزن تولد (birthweight). وزن یک نوزاد، که بلافاصله پس از

زایمان و یا در اولین فرصت ممکن اندازه‌گیری می‌شود. این

وزن بایستی برحسب گرم بیان شود.

میزان تولد (birth rate). تعداد تولدهای زنده به ازای هر

نفر از جمعیت.

میزان باروری (fertility rate). تعداد تولدهای زنده به ازای هر

۱۰۰۰ زن ۱۵ تا ۴۴ ساله.

تولد زنده (live birth). این اصطلاح جهت ثبت تولدی به کار

می‌رود که در آن نوزاد بلافاصله، یا کمی پس از تولد

خودبخود نفس می‌کشد و یا هرگونه علایم دیگری از حیات

مانند تپش قلب و یا حرکات خودبخودی مشخص در

عضلات ارادی از خود نشان می‌دهد. بایستی تپش قلب را از

■ تعاریف

WHO و آکادمی اطفال آمریکا و ACOG (کالج متخصصین زنان

و مامایی آمریکا)، استفاده هماهنگ از تعاریف استاندارد را تشویق

می‌نمایند (۲۰۱۷). چنین هماهنگی، امکان مقایسه داده‌ها را نه

تنها در میان ایالات و یا نواحی مختلف یک کشور، بلکه در بین

کشورها فراهم می‌سازد. با این وجود، هنوز هم تمامی تعاریف به

طور هماهنگ مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. به عنوان مثال

ACOG توصیه می‌کند که تمامی جنین‌ها و نوزادان متولد شده با

وزن حداقل ۵۰۰ گرم، چه زنده و چه مرده، گزارش شوند. با این

حال تمام ایالت‌ها به این توصیه‌ها عمل نمی‌کنند. به عنوان مثال،

در ۲۸ ایالت، مرگ جنینی را از هفته ۲۰ به بعد ثبت می‌کنند، ۸

ایالت تمامی محصولات بارداری را جزو مرگ جنینی در نظر

می‌گیرند، و سایر ایالات از حداقل وزن تولد ۳۵۰ گرم، ۴۰۰ گرم،

یا ۵۰۰ گرم جهت شناسایی مرگ جنینی استفاده می‌کنند. اداره

ملی گزارش آمارهای حیاتی، مرگ جنین را به صورت از بین رفتن

جنین‌هایی با سن ۲۰ هفته یا بیشتر در نظر می‌گیرد (مراکز

پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، ۲۰۱۶). این خود در دسرساز است

زیرا صدک پنجاه وزن جنین در هفته ۲۰ حاملگی، حدود ۳۲۵ تا

۳۵۰ گرم است که به نحو قابل توجهی از ۵۰۰ گرم کمتر است. در

واقع وزن هنگام تولد ۵۰۰ گرم، به صدک پنجاه هفته ۲۲، نزدیک

است.

نوزادانی اشاره دارد که پس از پایان ۳۹ هفته بارداری تا ۶ روز پس از پایان هفته ۴۰ بارداری متولد می‌شوند. سرانجام، ترم دیررس برای توصیف نوزادانی به کار می‌رود که پس از پایان ۴۱ هفته بارداری تا ۶ روز پس از پایان هفته ۴۱ بارداری متولد می‌شوند.

نوزاد پره‌ترم (preterm neonate). نوزادی که قبل از تکمیل ۳۷ هفته بارداری متولد شده است (روز ۲۵۹ م). نوزادی که قبل از تکمیل ۳۴ هفته بارداری متولد شده است، نوزاد پره‌ترم زودرس است و نوزادی که بین ۳۴ و ۳۶ هفته کامل بارداری متولد شود پره‌ترم دیررس می‌باشد.

نوزاد پُست‌ترم (postterm neonate). نوزادی که هر زمان، پس از پایان ۴۲ هفته بارداری (شروع روز ۲۹۵ م) متولد شود.

سقط (abortion). جنین یا رویانی که طی نیمه اول بارداری (۲۰ هفته یا کمتر) از رحم خارج شده یا بیرون کشیده می‌شود یا در غیاب معیارهایی صحیح برای تعیین سن بارداری، وزن جنین از ۵۰۰ گرم کمتر باشد.

ختم القاء شده بارداری (induced termination of pregnancy). قطع هدفمند یک بارداری درون رحمی، به منظوری غیر از تولد یک نوزاد زنده، که موجب تولد زنده نمی‌گردد. این تعریف شامل باقی‌ماندن محصولات بارداری پس از مرگ جنین نمی‌شود.

مرگ مادری مستقیم (direct maternal death). مرگ مادر در اثر عوارض مامایی بارداری، زایمان، نفاس و یا در اثر مداخلات، غفلت‌ها، درمان نادرست، و یا مجموعه‌ای از وقایع که از هر یک از این عوامل ناشی شوند. مثالی از این مورد، مرگ مادری در اثر خونریزی بیش از حد پس از پارگی رحم است.

مرگ مادری غیرمستقیم (indirect maternal death). مرگ مادری که مستقیماً به علل مامایی مربوط نمی‌باشد، بلکه در اثر بیماری قبلی مادر و یا بیماری‌ای که طی بارداری، زایمان و یا نفاس ایجاد و در اثر تطابق فیزیولوژیک مادر با بارداری تشدید شده است، روی می‌دهد. مثالی از این مورد، مرگ مادری ناشی از عوارض مربوط به تنگی دریچه میترال می‌باشد.

انقباضات گذرای قلبی و تنفس را از تلاش‌های تنفسی زودگذر یا نفس‌نفس زدن افتراق داد.

مرده‌زایی (stillbirth) یا مرگ جنین (fetal death). عدم وجود علائم حیات در زمان تولد و یا پس از آن.

مرگ نوزادی زودرس (early neonatal death). مرگ یک نوزاد زنده متولد شده ظرف ۷ روز اول پس از تولد می‌باشد.

مرگ نوزادی دیررس (late neonatal death). مرگ پس از ۷ روز و قبل از ۲۹ روزگی است.

میزان مرده‌زایی (stillbirth rate) و یا میزان مرگ جنینی (fetal death rate). تعداد موارد مرده‌زایی در هر ۱۰۰۰

نوزاد به دنیا آمده، شامل تولدهای زنده و مرده‌زایی.

میزان مرگ و میر نوزاد (neonatal mortality rate). تعداد مرگ نوزاد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده.

میزان مرگ و میر پرناتال (perinatal mortality rate).

تعداد موارد مرده‌زایی به اضافه مرگ نوزاد در هر ۱۰۰۰ تولد کلی.

مرگ شیرخوار (infant death). تمامی مرگ‌ها در شیرخواران زنده متولد شده، از تولد تا ۱۲ ماهگی.

میزان مرگ و میر شیرخوار (infant mortality rate). تعداد مرگ شیرخواران در هر ۱۰۰۰ تولد زنده.

وزن کم هنگام تولد (low birthweight). نوزادی با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم.

وزن بسیار کم هنگام تولد (very low birthweight). نوزادی با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم.

وزن فوق‌العاده کم هنگام تولد (extremely low birth weight). نوزادی با وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم.

نوزاد ترم (term neonate). نوزادی که در هر زمان، پس از پایان ۳۷ هفته بارداری تا پایان ۴۲ هفته بارداری، متولد شده است (۲۶۰-۲۹۴ روز). کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶b) و انجمن مادر - جنین، تعاریفی اختصاصی را برای سن بارداری وضع کرده و متخصصان امر را به استفاده از آنها تشویق می‌کنند. ترم زودرس به نوزادانی اطلاق می‌شود که پس از پایان ۳۷ هفته بارداری تا ۶ روز پس از پایان هفته ۳۸ بارداری متولد می‌شوند. ترم کامل به

جدول ۱-۲. تعداد کل بارداری‌ها و نتایج آنها در ایالات متحده در سال ۲۰۱۵

نتایج	تعداد (%)
تولد	۳۹۸۸۰۷۶
سزارین	٪۳۲/۲
تولد پره‌ترم (کمتر از ۳۷ هفته)	٪۹/۵
وزن کم موقع تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم)	٪۸/۰
سقط‌های القایی	۶۶۴۳۵
کل بارداری‌ها ^a	۴۶۵۲۵۱۱

a: سقط‌های خودبخودی و بارداری‌های نابجا جزو این موارد نیستند.

۲۰ تا ۲۴ ساله کاهش یافته است. البته در زنان بالای ۳۰ سال، این میزان تولد یا بدون تغییر بوده و یا مختصری افزایش یافته است. در عمل، نیمی از نوزادان ایالات متحده در سال ۲۰۱۰، جزو اقلیت‌ها بوده‌اند: لاتین تبار - ۲۵ درصد، سیاه‌پوست - ۱۴ درصد، و آسیایی - ۴ درصد (Frey, ۲۰۱۱).

تعداد کل بارداری‌ها و نتایج آنها در سال ۲۰۱۵، در جدول ۱-۲ نشان داده شده‌اند. براساس داده‌های مؤسسه گاتماچر (۲۰۱۶b)، ۴۵ درصد تولدها در ایالات متحده در زمان بارداری ناخواسته هستند. احتمال ایجاد بارداری ناخواسته در زنان غیرمتاهل، زنان سیاه‌پوست، و زنان دارای تحصیلات یا درآمد پایین‌تر، بیشتر است.

اطلاعات مربوط به سقط القا شده، بر پایه داده‌های نظارت بر سقط CDC به دست آمده از ۴۵ ایالت همراه با داده‌های مؤسسه گاتماچر در زمینه سقط القا شده استوار هستند. جمع‌آوری این داده‌ها، از سال ۱۹۷۶ آغاز شده است. که از زمان وضع قانون سقط در پرونده Roe در مقابل Wade، حدود ۴۶ میلیون زن در ایالات متحده، به‌طور اختیاری تحت سقط قانونی قرار گرفته‌اند. همان‌طور که بعداً شرح خواهیم داد، این خود دلیلی قانع‌کننده برای فراهم آوردن دسترسی آسان به خدمات تنظیم خانواده به شمار می‌رود.

مرگ غیرمادری (nonmaternal death). مرگ مادر در اثر علل تصادفی یا همزمان، غیرمرتبط با بارداری. مثالی از این مورد، مرگ مادر در اثر تصادفات رانندگی و یا بدخیمی همزمان می‌باشد.

نسبت مرگ و میر مادری (maternal mortality ratio). تعداد موارد مرگ و میر مادری ناشی از جریان باروری در هر ۱۰۰ هزار تولد زنده. اصطلاحاتی که بیشتر استفاده می‌شوند ولی دقت کمتری دارند، شامل میزان مرگ و میر مادری (maternal moratlity rate) و میزان مرگ مادری (maternal death rate) می‌باشند. اصطلاح نسبت (ratio) دقیق‌تر است، زیرا در صورت کسر، تعداد مرگ‌ها بدون توجه به نتایج بارداری (مثلاً تولد زنده، مرده‌زایی، بارداری نابجا) را محاسبه نموده و در مخرج، تعداد تولدهای زنده را دربر می‌گیرد.

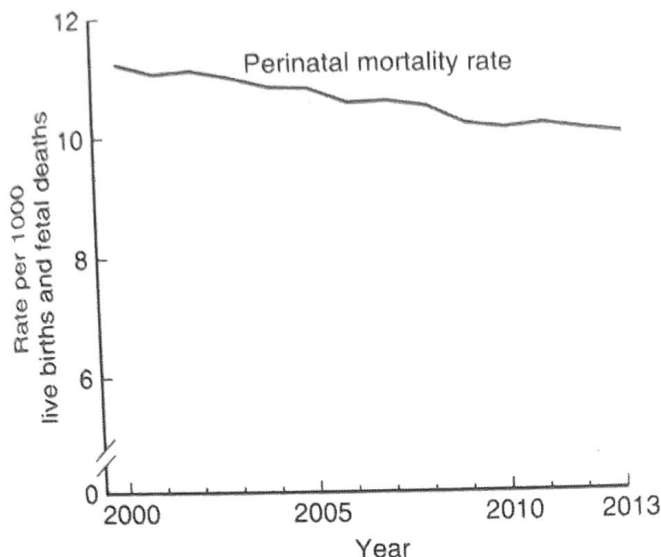
مرگ مرتبط با بارداری (pregnancy-associated death). مرگ هر زنی، به هر علت، طی بارداری و یا ظرف یک سال پس از ختم بارداری، بدون توجه به مدت و محل بارداری.

مرگ ناشی از با بارداری (pregnancy-related death). مرگ مرتبط با بارداری، ناشی از: (۱) عوارض خود بارداری (۲) مجموعه وقایعی که در اثر بارداری آغاز شده و منجر به مرگ شده‌اند و (۳) تشدید یک بیماری غیرمرتبط، در اثر تأثیرات دارویی یا فیزیولوژیک بارداری که نهایتاً موجب مرگ شده است.

میزان بارداری در ایالات متحده

طبق گزارش مرکز پیشگیری و کنترل بیماری (CDC)، نرخ باروری در سال ۲۰۱۵ در زنان ۱۵ تا ۴۴ ساله، ۶۲/۵ تولد زنده به ازای هر ۱۰۰۰ زن بوده است (Martin, ۲۰۱۷). این میزان در سال ۱۹۹۰ به اوج خود رسید و هم‌اکنون به رقمی پایین‌تر از رقم مربوط به تولدهای جایگزین رسیده و بیانگر کاهش جمعیت است (Hamilton, ۲۰۱۲). در سال ۲۰۱۵، ۳/۹۸ میلیون مورد تولد رخ داده است، که پایین‌ترین میزان تولد ثبت شده در طول تاریخ ایالات متحده یعنی ۱۲/۳ مورد در ۱۰۰۰ نفر جمعیت به شمار می‌رود. این میزان تولد در تمامی گروه‌های نژادی و قومیتی اصلی، نوجوانان و زنان غیرمتاهل، و نیز افراد

معیارهای سنجش مراقبت مامایی



تصویر ۱-۱. میزان مرگومیر پری‌ناتال: ایالات متحده، از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳. عبارت پری‌ناتال شامل مرگ‌های شیرخوارگی پیش از ۲۸ روزگی و مرگ‌های جنینی با سن حداقل ۲۰ هفته می‌شود.

LBW روی داده‌اند. به ویژه تولدهای با وزن زیر ۵۰۰ گرم اهمیت دارند که در حال حاضر، می‌توان برای آنها مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) را فراهم نمود.

■ مرگ مادری

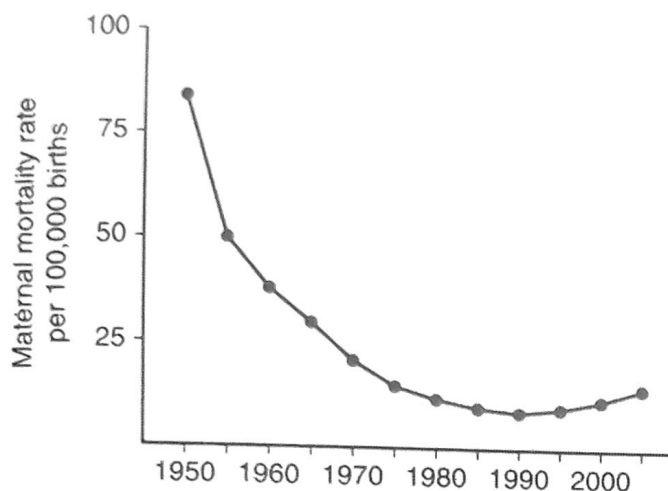
همان‌طور که در تصویر ۱-۳ نشان داده شده است، میزان مرگومیر مادری در طول قرن بیستم در ایالات متحده به سرعت کاهش یافت. موارد مرگ ناشی از بارداری چنان ناشایع هستند که به ازای ۱۰۰۰۰۰ تولد سنجیده می‌شوند. CDC از سال ۱۹۸۶، داده‌های مربوط به مرگ‌های مرتبط با بارداری را در سامانه نظارت بر مرگومیر بارداری خود ثبت کرده است (۲۰۱۷a). در آخرین گزارش کرانگا و همکارانش (۲۰۱۷) (۲۰۰۹) مورد مرگ ناشی از بارداری را در طی سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ گزارش کردند. حدود ۵ درصد این موارد، مرگ‌های ناشی از نتایج بارداری نابجا یا سقط در اوایل دوران بارداری بوده‌اند. سه‌گانه مرگبار مامایی یعنی خونریزی، پره‌اکلامپسی، و عفونت، مسئول یک‌سوم کل موارد مرگ بوده است (شکل ۱-۴). ترومبوآمبولی،

■ مرگومیر پری‌ناتال

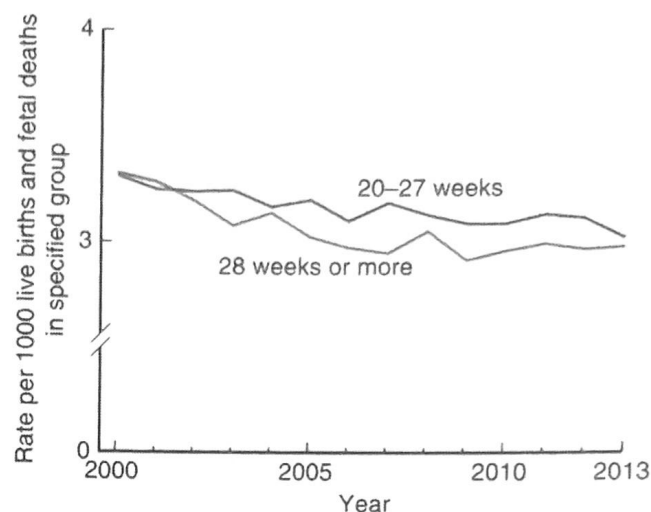
چندین شاخص به عنوان معیاری برای سنجش نتایج مامایی و پری‌ناتال و به منظور ارزیابی کیفیت مراقبت‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. همان‌طور که پیش از این تعریف کردیم، میزان مرگومیر پری‌ناتال شامل تعداد موارد مرده‌زایی و مرگ‌های نوزادی به ازای هر ۱۰۰۰ مورد تولد در کل است. در سال ۲۰۱۳، میزان مرگ و میر پری‌ناتال در هر ۱۰۰۰ تولد، ۹/۹۸ بود (شکل ۱-۱) (MacDorman، ۲۰۱۵). تعداد ۲۵۹۷۲ مورد مرگ جنین در بارداری‌هایی با سن ۲۰ هفتگی یا بالاتر وجود داشته است. مرگ‌های جنینی در هفته ۲۸ یا بالاتر، از سال ۱۹۹۰ تاکنون کاهش یافته، در حالی که آمار مربوط به حد فاصل بین هفته‌های ۲۰ و ۲۷، ثابت باقی مانده است (تصویر ۱-۲). انجام مقایسه‌ای در این میان نشان می‌دهد که در سال ۲۰۰۶، در کل ۱۹۰۴۱ مورد مرگ نوزادی وجود داشته است - که نشان می‌دهد حدود ۶۰ درصد از موارد مرگ‌های پری‌ناتال در ایالات متحده، در دوره جنینی رخ داده است.

■ مرگ شیرخواران

در سال ۲۰۱۳، نرخ مرگ شیرخواران، ۶/۱ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ تولد زنده بوده است؛ این میزان در سال ۲۰۰۱، ۶/۸ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده گزارش شده است (۲۰۱۵) (MacDorman). سه علت اصلی مرگ شیرخواران (یعنی ناهنجاری‌های مادرزادی، وزن کم هنگام تولد و سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار) مسئول حدود نیمی از کل موارد بوده‌اند (Heron، ۲۰۱۵). نوزادانی که در پایین‌ترین سنین بارداری به دنیا آمده و دارای وزن پایین هنگام تولد بوده‌اند، تأثیر فراوانی بر نرخ مرگ شیرخواران بر جای نهاده‌اند. به عنوان مثال، بیش از نیمی از موارد مرگ شیرخواران در سال ۲۰۰۵، در دو درصد از نوزادانی روی داده است که پیش از هفته ۳۲ بارداری به دنیا آمده‌اند. در واقع، درصد مرگ شیرخواران به دنبال زایمان پره‌ترم، از ۳۴/۶ درصد در سال ۲۰۰۰ به ۳۶/۵ درصد در سال ۲۰۰۵ رسیده است. با در نظر گرفتن وزن تولد، ۲/۳ از مرگ‌های شیرخوارگی در نوزادان



تصویر ۱-۳. میزان‌های مرگ‌ومیر مادر در ایالات متحده، از سال ۱۹۵۰ تا ۲۰۰۳.



تصویر ۱-۲. میزان‌های مرگ‌ومیر جنینی و نوزادی: ایالات متحده، از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳.

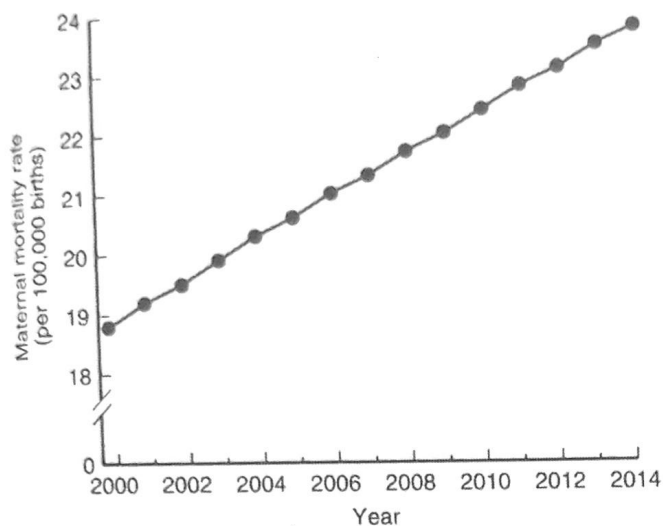
گذشته، متأسفانه مرگ‌های مادری کمتر از حد واقعی گزارش می‌شدند (Koonin, ۱۹۹۷). سومین عامل که به دومین عامل مربوط است، میزان افزایش بررسی موارد حاملگی در گواهی‌های مرگی بود که قبلاً توضیح داده شد (Main, ۲۰۱۵). چهارمین مورد، تعداد زنان بارداری که مبتلا به بیماری شدید مزمن هستند و آنها را در معرض خطر قرار می‌دهد، بیشتر شده است (مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری، ۲۰۱۷a). در نهایت، افزایش نسبت تولد در زنان بالاتر از ۴۰ سال در میزان بالاتر مرگ و میر نقش دارد (MacDorman, ۲۰۱۷).

علت هر چه که باشد، افزایش بارز در میزان مرگ و میر مادران، جامعه مامایی را بر آن داشت که وارد عمل شود (Chescheir, ۲۰۱۵). براساس Barbieri (۲۰۱۵)، کمیسیون الحاقی توصیه کرده است که مراکز تولد، دستورالعمل‌های استاندارد شده را مقرر کرده و اقدامات شبیه‌سازی شده را اجرا کنند. دالتون و همکارانش (۲۰۱۶) اقدامات و تلاش‌های یک گروه کاری را در جهت کاهش میزان بیمارمندی و مرگ و میر توضیح دادند.

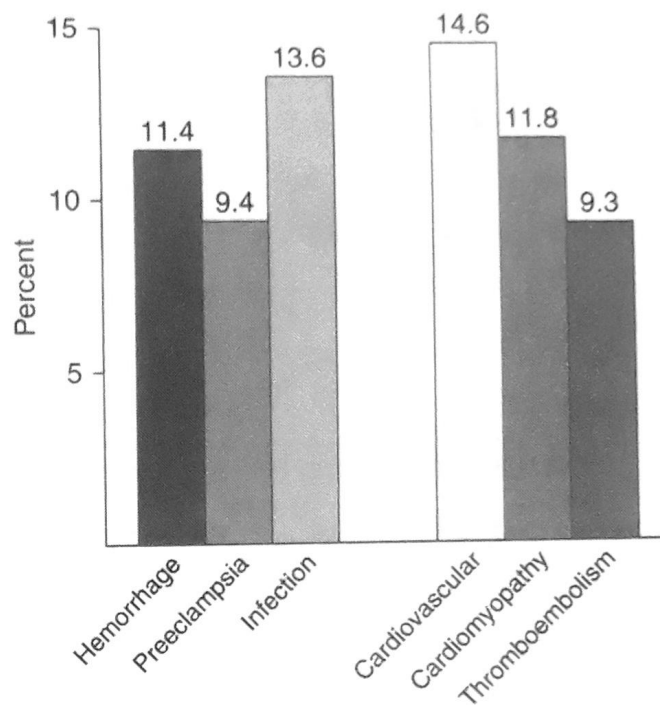
نکته مهم دیگر، وجود اختلافی فاحش در میزان مرگ و میر مادران در بین زنان سیاه‌پوست، اسپانیایی و سفیدپوست است (تصویر ۱-۶). تفاوت‌های نژادی به دسترسی مراقبت‌های

کاردیومیوپاتی و سایر بیماری‌های قلبی - عروقی روی هم رفته مسئول یک‌سوم دیگر از این موارد بوده‌اند. آمبولی مایع آمنیوتیک (۵/۳ درصد) و سکت‌های مغزی (۶/۲ درصد)، علل مهم دیگر ایجاد مرگ بودند. میزان مرگ‌های ناشی از بیهوشی، همواره اندک و تنها ۰/۷ درصد بوده‌اند. دلایل مشابهی در مطالعات آینده‌نگر انتخابی در سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ و ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۴ گزارش شده بودند (MacDorman, ۲۰۱۷).

همانطور که در شکل ۱-۵ نشان داده شده است، میزان مرگ و میر ناشی از بارداری در سال ۲۰۱۴ در هر ۱۰۰/۰۰۰ تولد زنده، ۲۳/۸ می‌باشد که بالاترین میزان در ۴۰ سال گذشته است و براساس شاخص‌های سلامتی این میزان در سال ۲۰۱۳، ۲۸ در هر ۱۰۰/۰۰۰ بوده است (Taverniste, ۲۰۱۶) احتمالاً این افزایش به این دلیل است که زنان بیشتری جان خود را از دست می‌دهند، اما عوامل دیگری این دو برابر شدن میزان مرگ و میر از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳ را توضیح داده‌اند (Joseph, ۲۰۱۷). اولین عامل، افزایش ساختگی بر اثر دهمین ویرایش طبقه‌بندی آماری بین‌المللی بیماری‌ها (ICD) که در زمان ۱۹۹۹ اتفاق افتاد، می‌باشد. دومین عامل، بهبود روند گزارش‌دهی است که در افزایش آمار نقش دارد (MacDorman, ۲۰۱۷ و ۲۰۱۶b). در



تصویر ۱-۵. میزان تخمین زده شده مرگ‌ومیر مادران در ۴۸ ایالت و ناحیه کلمبیا.



Cause of pregnancy-related deaths

تصویر ۱-۴. شش علت شایع مرگ مادر در ایالات متحده، از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۰.

■ عوارض شدید مادری

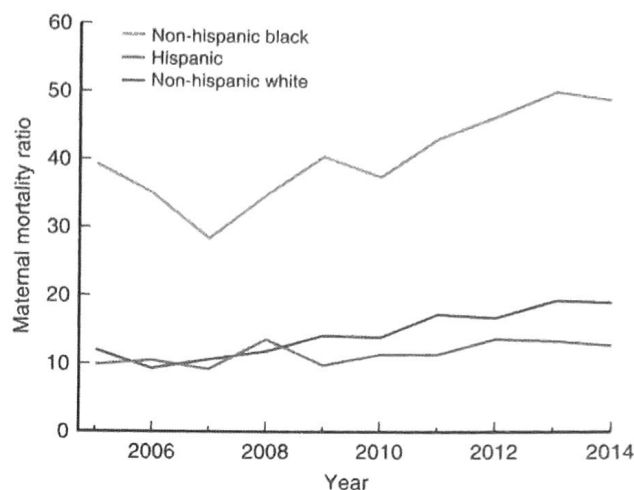
از آنجایی که از شیوع مرگ‌های مادری به شدت کاسته شده است، تحلیل عوارض شدید مادری، به عنوان جایگزینی برای بهبود مراقبت‌های مامایی و پری‌ناتال مطرح شده است. از آنجایی که پیشگیری از بروز خطاهای پزشکی، در کاهش خطر مرگ‌ومیر مادری با عوارض شدید مادری نقش دارد، مفهوم «موارد به خیر گذشته»^۱ نیز مطرح شد. کمیسیون مشترک و مؤسسه تجویز دارو و اقدامات طبی بی‌خطر (۲۰۰۹) این موارد را بدین صورت تعریف کرده است: رویدادهای برنامه‌ریزی نشده‌ای که به اشتباه رخ داده و سبب ایجاد آسیب در بیماری نشده ولی امکان آسیب‌رساندن را داشته‌اند. این‌گونه موارد به مراتب از رویدادهای آسیب‌زا شایع‌تر بوده ولی به دلایلی روشن، شناسایی و تعیین میزان کمی آنها دشوارتر است. امروزه سامانه‌هایی برای تشویق افراد به گزارش‌دهی، در مؤسسات مختلف به اجرا درآمده‌اند و انجام اقداماتی متمرکز در جهت تأمین ایمنی را فراهم آورده‌اند. (Shields, ۲۰۱۷; Main, ۲۰۱۷; Clark, ۲۰۱۲). کالج آمریکایی مامایی و زنان و جامعه پزشکی مادر - جنین (۲۰۱۶) فهرستی از موضوعات غربالگری برای این هدف را آماده کرده

سلامت، در دسترس بودن یا کاربرد آنها تفسیر می‌شود (Moaddab, ۲۰۱۶; Howell, ۲۰۱۶). مرگ و میر مادران در جوامع روستایی در مقایسه با جوامع شهری بسیار نامتناسب بالا است (Maron, ۲۰۱۷).

نکته مهم دیگر آن که، بسیاری از مرگ‌های مادری، قابل پیشگیری به نظر می‌رسند. طبق مطالعه Berg و همکاران وی (۲۰۰۵)، حدود یک سوم از مرگ‌های ناشی از بارداری در زنان سفیدپوست و حدود نیمی از این مرگ‌ها در زنان سیاه‌پوست، قابل پیشگیری هستند. حتی در زنان بیمه شده‌ای که توسط Clark مورد بررسی قرار گرفتند (به سطور قبل مراجعه کنید)، ۲۸ درصد از ۹۸ مورد مرگ مادری، قابل پیشگیری گزارش گردید. به این ترتیب، اگرچه در این زمینه پیشرفت‌های قابل توجهی روی داده است، اما به کارگیری روش‌هایی جهت کاهش هر چه بیشتر مرگ و میر مادران، در قرن ۲۱ الزامی و ضروری است.

1- near misses or close calls

بیماران بستری در سرتاسر کشور» از سال ۱۹۹۸ تا سال ۲۰۰۹ پرداخت (Callaghan, ۲۰۱۲). بدین منظور، از کدهای برگزیده‌ای از اصلاحيه بالینی ویرایش نهم طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD-9-CM) استفاده شد تا جدولی از تعداد عوارض شدید تنظیم شود. میزان وجود حداقل یک شاخص برای عوارض شدید، معادل ۱۲۹ در ۱۰۰۰۰ بوده است (جدول ۱-۳). لذا برای هر مرگ مادری، حدود ۲۰۰ زن، عوارض شدید را تجربه می‌کنند. CDC (۲۰۱۷b) برآورد می‌کند که در هر سال ۶۵۰۰۰ زن چنین بیمارمندی مادری دارند. این تعداد در بیمارستان‌های کوچک با میزان زایمان کمتر از ۱۰۰۰ در سال بیشتر است (Hehir, ۲۰۱۵). بالاخره، همانند میزان مرگ و میر، تفاوت‌های جدی نژادی و قومی در بیمارمندی (عوارض) مادری نیز نقش دارند و زنان سیاه‌پوست بیشتر در معرض هستند (Creanga, ۲۰۱۵).



تصویر ۱-۶. میزان مرگ‌ومیر مادران (مرگ در هر ۱۰۰,۰۰۰ زایمان نوزاد زنده) برحسب نژاد در ایالات متحده، ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۴.

موضوعات مطرح در مامایی

در طول ۴ سالی که از انتشار آخرین ویراست درسمانه حاضر سپری شده است، موضوعات گوناگونی فراروی ارائه‌دهندگان خدمات مامایی قرار داشته‌اند. در ادامه به چند مورد از آنها می‌پردازیم.

■ مراقبت سلامت آمریکا در بحران

Medicaid و Obamacare

در سال ۲۰۱۶، مجله انجمن پزشکی آمریکا (JAMA) و سپس باراک اوباما رئیس‌جمهور آمریکا خلاصه‌ای از اقدامات مراقبتی مقرون به صرفه (ACA)^۱ که به نام Obamacare خوانده شد را معرفی کردند. وی موفقیت‌ها، چالش‌های پیش رو و سیاست‌های کاربردی را توضیح داد (Bauchner, ۲۰۱۶). او سه درسی را که از تجربیاتش با ACA داشت، خلاصه کرد. اول، در مواجهه با حزب کمونیست تغییر بسیار سخت است. دوم، علائق خاص، موانع مداوم را جهت تغییر می‌طلبد، سوم، وی بر اهمیت مصلحت‌گرایی تأکید کرد. وی اشاره کرد هنگامی که ACA در روز

است.

امروزه چندین سامانه داده‌های آماری وجود دارند که شاخص‌های مربوط به رویدادهای برنامه‌ریزی نشده ناشی از خطاهایی را اندازه‌گیری می‌کنند که قابلیت آسیب‌رساندن به بیماران را دارند. این اقدام پس از آن صورت گرفت که مشخص شد کدگذاری علل بستری در بیمارستان، نمی‌تواند شدت عوارض مادری را نشان دهد. بنابراین، امروزه از معرف‌ها یا شاخص‌های کدگذاری استفاده می‌شود تا تحلیل رویدادهای بالینی نامطلوب و خیم امکان‌پذیر گردد (Clark, ۲۰۱۲; King, ۲۰۱۲). چنین سامانه‌ای توسط سازمان بهداشت جهانی مورد استفاده قرار گرفت. اعتبار این سامانه در برزیل به تأیید رسیده و می‌تواند میزان‌های مرگ مادری را به درستی بیان کند (Souza, ۲۰۱۲). امروزه در انگلستان نیز از سامانه‌های مشابهی تحت عنوان «سامانه نظارت بر مامایی انگلستان - UKOSS»^۱ استفاده می‌شود (Knight, ۲۰۰۸, ۲۰۰۵). در ایالات متحده، همکاری ملی مثالی از ایمنی مادری است (Main, ۲۰۱۵; D'Alton, ۲۰۱۵).

در ایالات متحده آمریکا، CDC برای مطالعه عوارض شدید، به تحلیل بیش از ۵۰ میلیون پرونده مربوط به مادران از «نمونه

1- The UK Obstetric Surveillance System

2- Affordable Care Act

(Markus, ۲۰۱۳). نکته مهم آنکه، Medicaid هزینه تعداد نامتناسبی از زایمان‌های عارضه‌دار را پرداخت کرده است. بالاخص، Medicaid هزینه بیش از نیمی از کل موارد بستری در بیمارستان برای نوزادان پره‌ترم و دارای وزن کم هنگام تولد و نیز حدود ۴۵ درصد از هزینه بستری نوزادان در بیمارستان به دلیل نقایص مادرزادی را پرداخت کرده است.

لغو و جایگزینی

آمریکایی‌های سالم جوان که انتظار می‌رود از نظر مالی ACA را تقویت کنند، در نهایت به تعداد کمی ثبت‌نام کردند تا از پایداری ACA طولانی مدت مطمئن شوند. بنابراین، گزینه‌های طولانی مدت شامل لغو و جایگزینی ACA می‌باشد. در سراسر مبارزات انتخاباتی دونالد ترامپ برای ریاست جمهوری ایالات متحده، او لغو ACA را از برنامه‌های مهم کاندیداتوری خود معرفی کرد. تا زمان این نوشته، کاخ سفید و مجلس سنا هر دو «لغو و جایگزین» را تا ۶ ماه شدیداً اجرا کرده‌اند. براساس بودجه کنگره، این عمل منجر به از دست رفتن بیمه مراقبت سلامت در ۲۳ میلیون آمریکایی و منابع مالی Medicaid (Fiedler, ۲۰۱۷) شد. منابع مالی با انتقال سرمایه Medicaid از دولت به ایالت‌ها کاسته شد. این عواقب احتمالی شک‌های قابل توجهی را در این رأی‌دهندگان برانگیخت و «لغو و جایگزین» از نظر سیاسی تقویت شد. امروزه، سنا قادر نیست جمهوری‌خواهان را به اندازه کافی مجاب کند تا برای تصویب چنین قانونی به سنا رأی بدهند. ما معتقدیم که بحران مراقبت سلامت باید اصلاح شده و مجدداً هدایت شود به جای آنکه تجزیه و تحلیل انتقادی ارزش‌های مراقبت سلامت و بهره‌برداری از منابع آن صورت گیرد.

هزینه‌های مراقبت سلامت مادر و کودک

مراکز مراقبت و هزینه‌های پزشکی تخمین می‌زنند که مراقبت سلامت در سال ۲۰۱۵ در ایالات متحده ۱۷/۸ درصد تولید ناخالص داخلی (GDP)^۱ را تشکیل داده است (Voelker, ۲۰۱۰). میزان کلی هزینه مراقبت سلامت ۳/۲ تریلیون دلار که معادل تقریباً ۱۰/۰۰۰ دلار برای هر نفر می‌باشد، تخمین زده شده است.

1- Gross Domestic Product

جدول ۱-۳. شاخص‌های مرگ و میر شدید مادران

انفارکتوس حاد میوکارد
نارسایی حاد کلیه
سندرم دیسترس تنفسی بالغین
امبولی مایع آمنیوتیک
ایست قلبی/فیبریلاسیون بطنی
انعقاد داخل عروقی منتشر
اکلامپسی
نارسایی قلبی طی عمل
جراحات قفسه سینه، شکم و لگن
جراحات داخل جمجمه‌ای
اختلالات عروق مغزی حین زایمان
ادم ریه
عوارض شدید بیهوشی
سپسیس
شوک
بحران سیکل سل
امبولی ترومبوتیک
پایش قلبی
تبدیل ریتم قلبی
هیستریکتومی
جراحی قلب
تراکتوستومی
تهویه

خلاصه شده توسط مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، ۲۰۱۷b.

اول اجرا به طور مؤثر عمل نکند باید مصلحت‌گرایی و جنبه‌های عملی قضیه بررسی شود.

در همین زمان، کاهش اعمال سختی بر Medicaid پیشنهاد شد و اوباما گزارشش درخصوص JAMA را با نقل قولی از John Kasich (فرماندار جمهوریخواه اوهایو) پایان داد. «برای تمام کسانی که در سایه حیات زندگی می‌کنند، کسانی که حداقل در میان ما هستند، من این حقیقت را نمی‌پذیرم که آسیب پذیرترین افراد در ایالات ما نادیده گرفته شوند. ما قادریم به آنها کمک کنیم.»

این عوامل بر نوسانات Medicaid در تخصّص مامایی تأثیر می‌گذارند. در سال ۲۰۱۰ برآورد شده بود که هزینه ۴۸ درصد زایمان‌ها در ایالات متحده از سوی Medicaid پرداخت شده است

انجمن به مشروعیت رساندند (Bloom, ۲۰۱۷). تا سال ۲۰۱۵، یک بررسی از ۷۸ برنامه شرکت پزشکی مادر - جنین نشان داد که ۶۸ درصد غربالگری جهانی طول سرویکس، تولد زودرس را پیش‌بینی می‌کند (Khalifeh, ۲۰۱۷). تخمین زده شده بود که میزان متوسط Medicaid برای هر سونوگرافی طول سرویکس ۲۳۷ دلار باشد که تقریباً ۳۵۰ میلیون دلار به هزینه‌های مراقبت سلامت اضافه می‌کرد. اما Esplin و همکارانش (۲۰۱۷) دریافتند که غربالگری روتین برای سرویکس کوتاه مفید نیست و مداخله‌ای است که به صورت گسترده استفاده می‌شود و معمولاً مؤثر نیست. این مثالی واضح است از اینکه چگونه یک فناوری ثابت نشده می‌تواند به یک عمل گسترده تبدیل شود.

این دو گزارش، مشکل عمده مراقبت سلامت در ایالات متحده را نشان می‌دهند به این معنی که مداخلات غیرمؤثر در عین حال گران به صورت گسترده استفاده می‌شوند در حالی که شواهد قدرتمندی برای آنها وجود ندارد. این دو گزارش همچنین از تقاضای وجود شواهد علمی قوی و محکم سخن می‌گویند. موشکافی اجزای مراقبت سلامت مثل هزینه‌های بستری، هزینه‌های جراحی و هزینه‌های شرکت‌های بیمه سلامت، همکاری‌های مشابه بحران‌های مالی مراقبت سلامت را شفاف می‌کند.

■ میزان زایمان سزارین

در ویراست قبلی این کتاب، میزان در حال افزایش زایمان سزارین یک مشکل قلمداد شده بود. این میزان از بین رفته است ولی هنوز کاهش دادن این میزان امری ضروری است. یکی از دلایل عوارض زایمان سزارین افزایش میزان بروز عوارض جفت چسبیده در خانم‌هایی است که قبلاً برش هیستروتومی داشته‌اند و این مطلب در فصل‌های ۳۱ و ۴۱ بحث شده است.

■ تکنولوژی ژنومیک

تحولات اخیر در تشخیص و آزمایش جنین، واقعاً شگفت‌انگیز هستند. تا سال ۲۰۱۲ از تکنیک‌های ریزآرایه ژنی پره‌ناتال برای اتخاذ تدابیر درمانی استفاده شده بود (Dugoff, ۲۰۱۲). مزیت‌های این تکنیک‌ها، در فصل‌های ۱۳ و ۱۴ به طور خلاصه ارائه شده‌اند.

به علاوه، در مقایسه با ۱۲ کشور دیگر با درآمد بالا، هزینه مراقبت سلامت، در ایالات متحده به عنوان بخشی از GDP تقریباً ۵۰ درصد بیشتر از کشور بعدی می‌باشد. با این حال، نتایج مراقبت سلامت، که شامل میزان مرگ و میر کودکان است در ایالات متحده بدترین بوده است و تقریباً دوسوم مرگ کودکان در ایالات به دلیل عوارض ناشی از تولد زودرس می‌باشد (Matthews, ۲۰۱۵). در حقیقت، در گزارش جهانی سالانه از تولدهای زودرس، ایالات متحده در رده «D» از March of Dimes برای شناسایی و پیشگیری زایمان زودرس در ۵۴۰/۰۰۰ نوزاد متولد شده در سال قبل از ۳۷ هفته بارداری در کشورش قرار گرفت.

دلایل افزایش هزینه‌های مراقبت سلامت در ایالات متحده بخشی به استفاده بیشتر از فناوری پزشکی و قیمت‌های گران‌تر برمی‌گردد (Squires, ۲۰۱۷). دو مطالعه اخیر تخمین می‌زنند که مامایی بر هزینه‌های مراقبت سلامت اثرات زیادی دارد. اولین گزارش توسط نلسون و همکارانش در سال ۲۰۱۷ داده شد که از عدم تأثیر ۱۷-آلفاهیدروکسی پروژسترون گابروآت (۱۷-OHP-C) برای جلوگیری از تولد زودرس عودکننده حاکی بود، روش تحقیق در این مورد در فصل ۴۲ توضیح داده شده است. چندین درس را از این تحقیق می‌توان برداشت کرد. اول، استفاده از ۱۷-OHP-C توسط کمیته وفاق ملی که عقاید خاصی داشتند در ایالات متحده قانونی شد. علیرغمی که FDA معتقد بود شواهد خاصی برای این موضوع وجود ندارد، این عقاید اعلام و تصویب شدند. اما، به محض تأیید، ۱۷-OHP-C توسط یک شرکت دارویی به مبلغ ۵۰۰ دلار برای یک دوز واحد ۲۵۰ mg فروخته شد. قابل توجه است که همین دوز می‌توانست از داروخانه‌های محلی به مبلغ ۲۵ دلار خریده شود. در چنین اختلاف قیمت فاحشی، اعضای کنگره آمریکا مداخله کردند و مجوز استفاده مداوم از ۱۷-OHP-C با قیمت کمتر را صادر نمودند.

دومین مطالعه، تحقیقی آینده‌نگر بود که در چندین مرکز انجام شد و تأثیر سونوگرافی ترانس واژینال را بر غربالگری کوتاهی طول سرویکس برای پیش‌بینی احتمال زایمان زودرس بررسی کرد (Esplin, ۲۰۱۷). ۹۴۱۰ خانم نولی پار مورد مطالعه قرار گرفتند. انجمن پزشکی مادر - جنین و کالج آمریکایی مامایی و متخصصین زنان (۲۰۱۶d)، هر دو، غربالگری جهانی طول سرویکس را در

زنان را بهبود می‌دهد تا عوارض جانبی را کاهش دهد. جدای کاهش احتمالی میزان القاء زایمان، مطالعات بیشتر برای تخمین پیامدهای بهبودیافته با وجود این ارائه‌دهندگان ضرورت دارد (Srinivas, ۲۰۱۷, ACOG, ۲۰۱۶e).

■ مسئولیت‌پذیری پزشکان

کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا به طور دوره‌ای، مطالعاتی بر اعضای خود و از نظر تأثیر مسئولیت‌پذیری بر طبابت آنان، به عمل می‌آورد. تحقیقات سال ۲۰۱۵ مسئولیت‌پذیری حرفه‌ای، دوازدهمین مورد از چنین مطالعاتی از سال ۱۹۸۳ به بعد است (Carpentieri, ۲۰۱۵). به این ترتیب هنوز نوعی "بحران مسئولیت" وجود دارد که مسأله‌ای پیچیده است. از آنجایی که بحران مزبور دارای زمینه‌های سیاسی و مالی است، رسیدن به نوعی اجماع، نامحتمل به نظر می‌رسد. گرچه در این زمینه گاه تضاد منافع مشاهده می‌شود، لیکن فاکتورهای دیگری نیز در پیچیدگی مسأله دخالت دارند. به عنوان مثال در زمینه "بحران آسیب"، هر ایالات دارای قانون و نظرات خاص خود است. در برخی ایالات، هزینه سالانه بیمه مسئولیت برای متخصصین مامایی حدود ۳۰۰۰۰۰ دلار است؛ مطمئناً بخشی از این رقم بر دوش بیمار (و در کل بر دوش سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی) قرار می‌گیرد. آمار مربوط به مسئولیت‌های حرفه‌ای وحشتناک است؛ در سال ۲۰۱۱، در ایالات متحده، کل رقم پرداخت شده جهت جبران آسیب‌ها بالغ بر ۲۶۵ میلیارد دلار بود (۱/۸ درصد تولید ناخالص داخلی، و به طور متوسط ۸۳۸ دلار به ازای هر شهروند) (Towers Watson, ۲۰۱۵).

کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (c و a ۲۰۱۶)، پیشگام ارائه سیستمی عادلانه جهت دعاوی قضایی مربوط به سوء طبابت (یا به عبارتی دعاوی قضایی مربوط به رویدادهای ناگوار) بوده است. و در سطح ملی، احتمال اصلاحات جریمه فدرال به دلیل سیاست‌های ترامپ وجود دارد (Mello, ۲۰۱۷; Lockwood, ۲۰۱۷).

■ زایمان در منزل

درصد زایمان در منزل در ایالات متحده پس از کاهشی جزئی در حد فاصل بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۴، تا سال ۲۰۱۴ افزایش

واینر و همکارانش (۲۰۱۲) به مقایسه تحلیل ریزآرایه‌ای خون مادر با انجام کاریوتایپ برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی پرداختند. ردی و همکارانش (۲۰۱۲) نیز از این تکنولوژی برای ارزیابی مرده‌زایی استفاده کرده و گزارش دادند که کارایی آن بالاتر از انجام کاریوتایپ است. گزارش سوم که توسط تالکوفسکی و همکارانش (۲۰۱۲) منتشر شده بود، به توصیف تعیین توالی کل ژنوم جنین با استفاده از خون جنین اختصاص داشته است.

غریبالگری برای آنالوئیدی جنینی با استفاده از DNA خارج سلولی (cfDNA) اولین بار در سال ۲۰۱۱ انجام شد. این روش در فصل ۱۴ توضیح داده شده است و براساس جداسازی DNA خارج سلولی جنین (جفتی) در خون مادر می‌باشد. در یک مطالعه نورتون و همکاران (۲۰۱۵) دریافتند که cfDNA حساسیت و اختصاصیت بیشتری در مقایسه با غریبالگری استاندارد پره‌ناتال برای جنین‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ دارد. هنوز، آزمایشات تهاجمی برای تأیید نتایج تست مثبت cfDNA ضروری هستند (Syder, ۲۰۱۵; Chitty, ۲۰۱۵).

■ The Ob/Gyn Hospitalist

اصطلاح «hospitalist» در دهه ۱۹۹۰ ایجاد شد و به پزشکانی اطلاق می‌شود که تمرکز حرفه‌ای اصلی آنها بر مراقبت از بیماران بستری شده در بیمارستان است. Ob/Gyn hospitalist، پزشکی است که نقش اصلی را در مراقبت تخصصی زنان و زایمان در زنان بستری در بخش‌های مامایی و زنان داشته و اورژانس‌های آنها را مدیریت و درمان می‌کند. این پزشکان مشاوره بخش اورژانس و مراقبت فوری زنان را نیز برعهده دارند. اصطلاحات جایگزین شامل «Obstetrical Hospitalist» یا «Laborist» است ولی اصطلاح استاندارد ارجح که توسط ACOG (۲۰۱۶e) تصویب شده، «Ob/ Gyn Hospitalist» می‌باشد.

گرچه این رشته از زیررشته‌های زنان و زایمان نمی‌باشد، این پزشک بسیار فعال است. انجمن پزشکان Ob/ Gyn در سال ۲۰۱۷، ۵۲۸ عضو داشت (Burkard, ۲۰۱۷). مدل‌های گوناگون عملی متناسب با نیاز طیف وسیعی از اعمال مامایی توصیف شده‌اند (McGue, ۲۰۱۷). علاوه بر ارائه تغییرات سبک زندگی، پزشک Ob/Gyn در بعضی بیمارستان‌ها کیفیت و ایمنی خدمات

عمومی تنظیم خانواده در سال ۲۰۱۰ که مورد نیاز ۲۰ میلیون خانم آمریکایی بود، باعث پیشگیری از حدود ۲ میلیون بارداری ناخواسته و ۷۰۰۰۰۰ سقط در ایالات متحده گردید. سرنوشت خدمات تنظیم خانواده به خوبی مشخص نیست در حالی که انتظار برای تصمیم‌گیری درخصوص پیش‌بینی‌های عملکرد مراقبت سلامت آمریکا ۲۰۱۷ (AHCA) یا «Trumpcare» ادامه دارد. در پاسخ به اخباری که AHCA قصد دارد پوشش جلوگیری از بارداری را از بین ببرد، رئیس ACOG دکتر Haywood Brown (۲۰۱۷) این مورد را نادیده گرفتن شدید سلامت زنان دانست.

■ سوء مصرف اپیوئید در بارداری

بر اساس CDC (۲۰۱۴)، ۲۵۹ میلیون نسخه در سال ۲۰۱۲ برای داروهای اپیوئیدی نوشته شده است. در سال ۲۰۱۳، بیش از یک سوم بالغین آمریکایی استفاده از اپیوئید نسخه‌ای را گزارش کردند (Han, ۲۰۱۷). این مواد آزادانه موجود هستند (گرچه نیازمند نسخه‌می‌باشند) مواد اعتیادآور با اختلالات مصرف اپیوئیدها مرتبط هستند. تراژوئن بودن اپیوئیدها هنوز نامشخص مانده است (Lind, ۲۰۱۷). استفاده از آنها توسط زنان باردار سبب افزایش بی‌سابقه در سندرم ترک نوزادی می‌گردد که در فصل ۱۲ و ۳۳ توضیح داده شده است درمان سوء مصرف اپیوئید در بارداری و عوارض آن. ۱/۵ تریلیون دلار در سال هزینه‌های بیمارستانی به دنبال دارد.

برای برخورد بهتر پرسنل مامایی با زنان باردار معتاد به اپیوئید و جنین و نوزاد آنها، انجمن ملی سلامت کودکان و بلوغ انسان‌ها (*Eunice Kennedy Shriver*) و کار گروهی را در سال ۲۰۰۶ برای مطالعه بسیاری از جنبه‌های این مشکل تشکیل داد (Reddy, ۲۰۱۷). این کار گروه با همکاری ACOG، آکادمی اطفال آمریکا، انجمن طب مادر - جنین، CDC و March of Dimes تشکیل شد. موضوعات متعددی بررسی شد و اجرای امیدوارانه این یافته‌ها می‌تواند به پیامدهای درمان مادر و نوزاد کمک کند (ACOG, ۲۰۱۷a).

■ جهان جدید شجاع

مفهوم جدید جسورانه لقاح آزمایشگاهی (IVF) خلق اولین نوزاد را

یافت و از رقم ۰/۱۶ درصد به رقم ۱/۵ درصد رسید، یعنی حدود ۷۵ درصد افزایش داشت (MacDorman, ۲۰۱۶a). ولی همان‌طور که اغلب در تحلیل داده‌ها دیده می‌شود، «نکات منفی در جزئیات نهفته‌اند». این موارد زایمان در منزل، تنها یک سوّم با حضور مامای پرستار دارای گواهینامه بورد مامایی آمریکا انجام گرفته‌اند (Snowden, ۲۰۱۵؛ Grünebaum, ۲۰۱۵).

طرفداران زایمان در منزل، با استناد بر داده‌های مشاهده‌ای تحسین برانگیز به دست آمده از برخی کشورهای اروپایی مانند انگلستان و هلند، مدعی هستند که این نوع زایمان، موفقیت‌آمیز است (de Jonge, ۲۰۱۵؛ Van der kooy, ۲۰۱۱)، مع‌هذا، داده‌های به دست آمده از ایالات متحده، کمتر متقاعدکننده بوده و حکایت از بالاتر بودن میزان بروز مرگ‌ومیر و عوارض پری‌ناتال دارند (Grünebaum, ۲۰۱۵؛ Wasden, ۲۰۱۴؛ Wax, ۲۰۱۰). این یافته‌ها سبب شدند که چروناک و همکارانش (۲۰۱۵) اخلاق مدار بودن همکاری در زایمان‌های برنامه‌ریزی شده در منزل را زیر سؤال ببرند. Greene و Ecker (۲۰۱۵) نقطه نظر وسیع‌تری داشتند. با داده‌های بدست آمده از این مطالعات اخیر، آنها بر این باورند که این یافته‌ها زنان به جرأت می‌بخشد تا تصمیمی منطقی درخصوص زایمان در منزل بگیرند. (۲۰۱۷b) ACOG معتقد است که بیمارستان‌ها و مراکز معتبر تولد، ایمن‌ترین مناطق هستند ولی هر زن حق گرفتن تصمیمی آگاهانه با توجه به شرایط خود در خصوص زایمان را دارد.

■ خدمات تنظیم خانواده

سالیان سال مذهب و سیاست سبب شده‌اند که دولت در حقوق باروری زنان دخالت نماید. زنان فقیر و نوجوانان همواره بیشترین آسیب‌ها را به دنبال این دخالت‌ها متحمل شده‌اند. این برخلاف تمام گزارشاتی است که حاکی از غلبه موفق بر چنین برنامه‌هایی هستند. یک مثال محروم کردن گروه‌های وابسته به طرح «حاملگی برنامه‌ریزی شده» از برنامه‌های تنظیم خانواده هزینه‌دار Medicaid در تگزاس است. در زنان بعضی از این گروه‌های محروم شده از برنامه، قطع روش جلوگیری و افزایش میزان تولد Medicaid به دنبال آن دیده می‌شد (Stevenson, ۲۰۱۶). طبق گزارش مؤسسه Guttmacher (۲۰۱۶a)، خدمات

- American College of Obstetricians and Gynecologists: Definition of term pregnancy. Committee Opinion No. 579, November 2013, Reaffirmed 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Disclosure and discussion of adverse events. Committee Opinion No. 681, December 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prediction and prevention of preterm birth. Practice Bulletin No. 130, October 2012, Reaffirmed 2016d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The obstetric and gynecologic hospitalist. Committee Opinion No. 657, February 2016e
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711, August 2017a
- American College of Obstetrics and Gynecologists: Planned home birth. Committee Opinion No. 697, April 2017b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Society for Maternal-Fetal Medicine: Severe maternal morbidity: screening and review. Obstetric Care Consensus No. 5, September 2016f
- Barbieri RL: Reducing maternal mortality in the United States—let's get organized! *OBG Manag* 27(9):8, 2015
- Bauchner H: The Affordable Care Act and the future of US health care. *JAMA* 316(5):492, 2016
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116:1302, 2010
- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al: Preventability of pregnancy-related deaths. Results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 106:1228, 2005
- Bloom SL, Leveno KJ: Unproven technologies in maternal-fetal medicine and the high cost of US health care. *JAMA* 317(10):1025, 2017
- Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al: Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 385(9968):2352, 2015
- Brown HL: We're seeing a deep disregard for women's health. ACOG Government Affairs, June 7, 2017
- Burkhard J: Personal communication. May 2017
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV: Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 120(5):1029, 2012
- Carpentieri AM, Lumalcuri JJ, Shaw J, et al: Overview of the 2015 American Congress of Obstetrics and Gynecologists survey on professional liability. *Clinical Review* 20:1, 2015
- Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics: Fetal death. 2016. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/fetal_death.htm. Accessed September 6, 2017
- Centers for Disease Control and Prevention: Pregnancy mortality surveillance system. 2017a. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pmss.html>. Accessed September 6, 2017
- Centers for Disease Control and Prevention: Severe maternal morbidity in the United States. 2017b. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html>. Accessed September 6, 2017
- Centers for Disease Control and Prevention: Vital signs: opioid painkiller prescribing. 2014. Available at: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/opioid-prescribing/index.html>. Accessed September 6, 2017
- Chervenak FA, Grünebaum A: Home birth: the obstetrician's ethical response. *Contemp Ob/Gyn* May 8, 2015
- Chervenak FA, McCullough LB, Brent RL, et al: Planned home birth: the professional responsibility response. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):31, 2013
- Chescheir NC: Enough already! *Obstet Gynecol* 125(1):2, 2015
- Chitty LS: Use of cell-free DNA to screen for Down's syndrome. *N Engl J Med* 372(17):1666, 2015
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al: Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199(1):36.e1, 2008
- Clark SL, Meyers JA, Frye DR, et al: A systematic approach to the identification and classification of near-miss events on labor and delivery in a large, national health care system. *Am J Obstet Gynecol* 207(5):441, 2012
- Creanga AA, Bateman BT, Kuklina EV, et al: Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity: a multistate analysis, 2008–2010. *Am J Obstet Gynecol* 210(5):435.e1, 2014
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 125:5, 2015
- Creanga AA, Syverson C, Seed K et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 130(2):366, 2017
- D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, et al: National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *Obstet Gynecol* 128:688–98, 2016
- de Jonge A, Geerts CC, van der Goes BY, et al: Perinatal mortality and morbidity up to 28 days after birth among 743,070 low-risk planned home and hospital births: a cohort study based on three merged national perinatal database. *BJOG* 122(5):720, 2015
- Dugoff L: Application of genomic technology in prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367(23):2249, 2012

در سال ۱۹۷۸ در انگلستان موجب شد. به زودی این کار در سال ۱۹۸۱ با موفقیت‌های آمریکایی دنبال شد. بعد از ۴ دهه، انجمن تکنولوژی کمک باروری (SART) گزارش کرد که بیش از یک میلیون کودک در ایالات متحده با استفاده از تکنولوژی کمک باروری (ART) در ۴۴۰ کلینیک متولد شده‌اند (Fox, ۲۰۱۷).

بعد از ۱۵ سال از آماده‌سازی تجربی، وعده پیوند موفق رحم انسان بالاخره با نوزاد زنده‌ای که به روش IVF متولد شده بود در سوئد تحقق یافت (Brännström, ۲۰۱۵). طی بارداری، مادر با تاکرولیموس، آزاتیوپرین و کورتیکواستروئیدها درمان شد و تحت سزارین در هفته ۳۲ بارداری به دلیل پره‌اکلامپسی و ضربان قلب غیرطبیعی جنین قرار گرفت. مورد بعد برنامه‌های پیوند رحم در کلینیک Cleveland و مرکز پزشکی Baylor در دالاس بود (Testa, ۲۰۱۷; Flyckt, ۲۰۱۷, ۲۰۱۶). در سال ۲۰۱۷، تیم سوئدی کارآزمایی بر روی ۹ بیمار را تکمیل کرد که در آن ۷ خانم باردار شدند و ۵ نفر زایمان موفق داشتند (Kuehn, ۲۰۱۷). همچنین در دالاس، اولین نوزاد این چینی در ایالات متحده متولد شد (Rice, ۲۰۱۷).

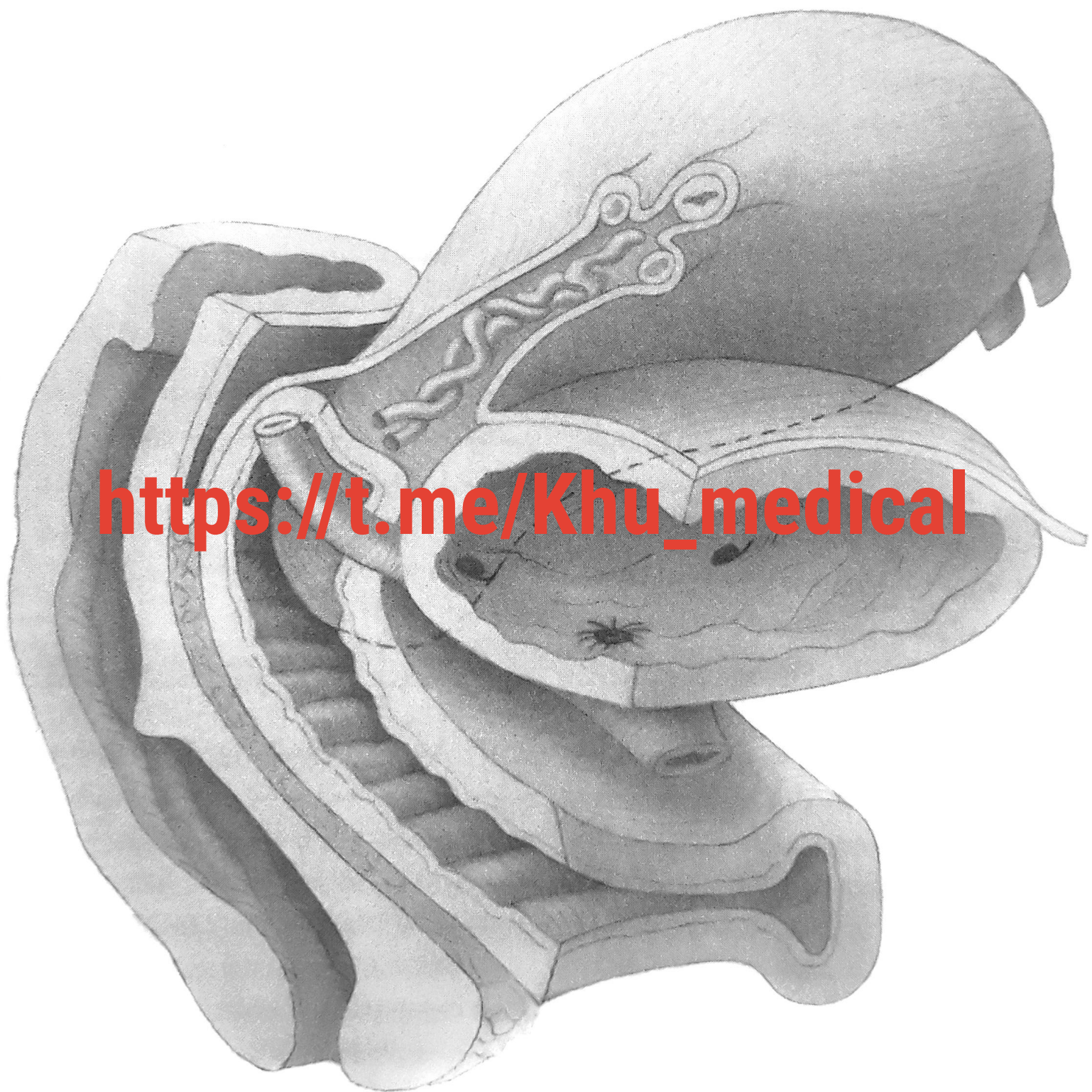
در همین حال، محققان در بیمارستان اطفال فیلادلفیا هدفی ۲۰ ساله را در جستجوی رحم مصنوعی دنبال می‌کنند (Yuko, ۲۰۱۷). با استفاده از تکنولوژی انکوباتور، این تیم، کیسه آمنیونی مصنوعی را طراحی کرد. از این طریق، عروق نافی جریان یافته و درناژ می‌شوند و خون به سیستم‌هایی که اکسیژناسیون غشایی خارج تنی و دیالیز را انجام می‌دهد، برمی‌گردد. امروزه، جنین‌های گوسفند تا یک ماه زنده مانده‌اند. عوارض جانبی مانند هیپوتانسیون عروق مغز و هیپوکسمی مورد شک و گمان است ولی بسیار نگران کننده می‌باشد.

بحث‌های قانونی و اخلاقی این تکنولوژی‌های جدید نیز وجود دارد. بحث‌هایی که در IVF است، اکثراً حل شده‌اند. برای دو مورد دیگر، احتمالاً سال‌ها طول می‌کشد تا نقاط عطف قانونی و اخلاقی آنها برطرف شده و گامی رو به جلو بردارد.

منابع

- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Coping with the stress of medical professional liability litigation. Committee Opinion No. 551, January 2013, Reaffirmed 2016a

- Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, et al: Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels of spontaneous preterm birth among nulliparous women. *JAMA* 317(10):1047, 2017
- Fiedler M, Aaron HJ, Adler L, et al: Moving in the wrong direction—health care under the ACA. *N Engl J Med* 376(25):2405, 2017
- Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, et al: Deceased donor uterine transplantation. *Fertil Steril* 107(3):e13, 2017
- Flyckt RL, Farrell RM, Perni US, et al: Deceased donor uterine transplantation: innovation and adaptation. *Obstet Gynecol* 128(4):837, 2016
- Fox M: A million babies have been born in the U.S. with fertility help. *Health NBC News*, April 28, 2017
- Frey WH: America reaches its demographic tipping point. 2011. Available at: <https://www.brookings.edu/blog/up-front/2011/08/26/america-reaches-its-demographic-tipping-point/>. Accessed September 6, 2017
- Greene MF, Ecker JL: Choosing benefits while balancing risks. *N Engl J Med* 373(27):2681, 2015
- Grünebaum A, McCullough LB, Brent RL, et al: Perinatal risks of planned home births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 212(3):350, 2015
- Grünebaum A, Sapra K, Chervenak F: Term neonatal deaths resulting from home births: an increasing trend. *Am J Obstet Gynecol* 210:S57, 2014
- Guttmacher Institute: Fact sheet: publicly funded family planning services in the United States. 2016a. Available at: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/publicly-funded-family-planning-services-united-states>. Accessed September 6, 2017
- Guttmacher Institute: Fact sheet: unintended pregnancy in the United States. 2016b. Available at: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/unintended-pregnancy-united-states>. Accessed September 6, 2017
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al: Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 64:1, 2015
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: Births: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 61(5):1, 2012
- Han B, Compton WM, Blanco C, et al: Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. adults: 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Ann Intern Med* 167(5):293, 2017
- Hehir MP, Ananth CV, Wright JD, et al: Severe maternal morbidity and comorbid risk in hospitals performing <1000 deliveries per year. *Am J Obstet Gynecol* 216(2):179.e1, 2017
- Heron M: Deaths: leading causes for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 64(7):1, 2015
- Howell EA, Egorova NN, Balbierz A, et al: Site of delivery contribution to black-white severe maternal morbidity disparity. 215(2):143, 2016
- Hoyert DL: Maternal mortality and related concepts. *Vital Health Stat* 3(33):1, 2007
- Institute for Safe Medication Practices: ISMP survey helps define near miss and close call. Medication Safety Alert, September 24, 2009. Available at: <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20090924.asp>. Accessed September 6, 2017
- Joseph KS, Lisonkova S, Muraca GM, et al: Factors underlying the temporal increase in maternal mortality in the United States. 129(1):91, 2017
- Khalifeh A, Quist-Nelson J, Berghella V: Universal cervical length screening for preterm birth prevention in the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30:1500, 2017
- King JC: Maternal mortality in the United States—why is it important and what are we doing about it? *Semin Perinatol* 36(1):14, 2012
- Knight M, Kurinczuk JJ, Tuffnell D, et al: The UK obstetric surveillance system for rare disorders of pregnancy. *BJOG* 112:263, 2005
- Knight M, UKOSS: Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 115:453, 2008
- Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al: Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1987–1990. *MMWR* 46(4):17, 1997
- Kuehn BM: US uterus transplant trials under way. *JAMA* 317(10):1005, 2017
- Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, et al: Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: a systematic review. *Pediatrics* 139(6):e20164131, 2017
- Luckwood CJ: Is federal medical liability reform possible? *Contemp OB/GYN* July 2017
- MacDorman MF, Declercq E: Trends and characteristics of United States out-of-hospital births 2004–2014: new information on risk status and access to care. *Birth* 43(2):116, 2016a
- MacDorman MF, Declercq E, Cabral H, et al: Recent increases in the U.S. maternal mortality rate: disentangling trends from measurement issues. *Obstet Gynecol* 128(3):447, 2016b
- MacDorman MF, Declercq E, Thoma ME: Trends in maternal mortality by sociodemographic characteristics and cause of death in 27 states and the District of Columbia. *Obstet Gynecol* 129(5):811, 2017
- MacDorman MF, Gregory EC: Fetal and perinatal mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep* 64(8):1, 2015
- Main EK, Cape V, Abreo A, et al: Reduction of severe maternal morbidity from hemorrhage using a state perinatal quality collaborative. *Am J Obstet Gynecol* 216(3):298.e1, 2017
- Main EK, Goffman D, Scavone BM, et al: National partnership for maternal safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 126(1):155, 2015
- Markus AR, Andrés E, West KD, et al: Medicaid covered births, 2008 through 2010, in the context of the implementation of health reform. *Women's Health Issues* 23(5):e273, 2013
- Maron DF: Maternal health care is disappearing in rural America. *Scientific American*, February 15, 2017
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: Births: final data for 2015. *National Vital Statistics Report* 66:1, 2017
- Mathews RJ, MacDorman MF, Thoma ME: Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 64(9):1, 2015
- McCue B, Fagnant R, Townsend A, et al: Definitions of obstetric and gynecologic hospitalists. *Obstet Gynecol* 127(2):393, 2016
- Mello MM, Kachalia A, Studdert DM: Medical liability—prospects for federal reform. *N Engl J Med* 376(19):1806, 2017
- Moaddab A, Dildy GA, Brown HL, et al: Health care disparity and state-specific pregnancy-related mortality in the United States, 2005–2014. *Obstet Gynecol* 128:869, 2016
- Nelson DB, McIntire DD, McDonald J, et al: 17-Alpha hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 216:600.e1, 2017
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al: Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 373(26):2582, 2015
- Reddy UM, Davis JM, Ren Z, et al: Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes. *Obstet Gynecol* 130(1):10, 2017
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al: Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 367(23):2185, 2012
- Rice S: Baylor doctors deliver first baby born in U.S. after uterine transplant. *Dallas Morning News*. December 2, 2017
- Shields LE, Wiesner S, Klein C, et al: Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 216(4):415.e1, 2017
- Snowden JM, Tilden EL, Snyder J, et al: Planned out-of-hospital birth and birth outcomes. *N Engl J Med* 373:2642, 2015
- Snyder MW, Simmons LE, Kitzman JO, et al: Copy-number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results. *N Engl J Med* 372(17):1639, 2015
- Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, et al: The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One* 7(8):e44129, 2012
- Squires D, Anderson C: US health care from a global perspective, spending, use of services, prices, and health in 13 countries. *Issue Brief (Commonw Fund)* 15:1, 2015
- Srinivas SK, Small DS, Macheras M, et al: Evaluating the impact of the laborist model of obstetric care on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 215:770.e1, 2016
- Stevenson AJ, Flores-Vazquez IM, Allgeyer RL, et al: Effect of removal of Planned Parenthood from the Texas women's health program. *N Engl J Med* 374(9):853, 2016
- Talkowski ME, Ordulu Z, Pillalamarri V, et al: Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med* 367(23):2226, 2012
- Tavernise S: Maternal mortality rate in U.S. rises, defying global trend, study finds. *New York Times*, September 21, 2016
- Testa G, Koon EC, Johannesson L, et al: Living donor uterus transplantation: a single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success. *Am J Transplant*, April 22, 2017 [Epub ahead of print]
- Towers Watson: Update of U.S. tort cost trends. Available at: towerswatson.com. Accessed July 30, 2017
- Van der Kooy J, Poeran J, de Graaf JP, et al: Planned home compared with planned hospital births in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 118(5):1037, 2011
- Voelker R: US preterm births: "D" is for dismal. *JAMA* 303(2):116, 2010
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al: Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367(23):2175, 2012
- Wasden S, Perlman J, Chasen S, et al: Home birth and risk of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 210:S251, 2014
- Wax JR, Lucas EJ, Lamont M, et al: Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 203(3):243, 2010
- Yuko E: Weighing the ethics of artificial wombs. *New York Times*, May 8, 2017



https://t.me/Khu_medical

فصل ۲



@khu_medical

آناتومی مادر

جدار قدامی شکم

اندام‌های تناسلی خارجی

اندام‌های تناسلی داخلی

ساختمان‌های دستگاه ادراری تحتانی

آناتومی عضلانی - اسکلتی لگن

افزایش کشش (tension) جانبی و در نتیجه ایجاد اسکارهای وسیع‌تر می‌گردند. در مقابل برش‌های پوستی عرضی (مانند برش Pfannestiel)، چون در راستای خطوط لانگر صورت می‌گیرند، از لحاظ زیبایی، نتایج بهتری به دنبال دارند.

لایه زیر جلدی را می‌توان به دو بخش سطحی و عمقی تقسیم نمود. بخش سطحی (فاسیای Camper) عمدتاً از چربی تشکیل شده است و لایه عمقی (فاسیای Scarpa)، لایه‌ای غشایی‌تر است. فاسیای کمپر، تا پرینه ادامه یافته و بافت چربی برجستگی پوبیس و لبیا مازور را تأمین می‌کند و سپس با چربی حفره ایسکیوآنال ادغام می‌شود. فاسیای اسکارپا از سمت تحتانی، تا پرینه ادامه یافته و فاسیای Colles نام می‌گیرد.

عضلات جدار قدامی شکم در زیر لایه زیر جلدی، شامل عضلات راست شکمی و هرمی در خط وسط و نیز عضلات مایل خارجی، مایل داخلی، و عرضی شکم هستند که در سرتاسر دیواره شکم گسترش یافته‌اند (تصویر ۱-۲). آپونوروزهای فیبری این سه عضله اخیر، فاسیای اصلی جدار قدامی شکم را تشکیل می‌دهند، و در خط وسط به هم پیوسته، خط سفید (linea alba) را تشکیل می‌دهند که معمولاً به عرض ۱۰ تا ۱۵ سانتی‌متر در زیر ناف قرار می‌گیرد (Beer، ۲۰۰۹). جداسازی وسیع و غیرطبیعی این خط می‌تواند بیانگر دیاستاز عضلات راست شکمی یا فتق باشد.

این سه آپونوروز، عضله راست شکمی را نیز در قالب غلاف رکتوس دربرمی‌گیرند. ساختار این غلاف در بالا و پایین خطی مرزی به نام خط قوسی (arcuate) متفاوت است (تصویر ۲-۲) در بالای این خط، آپونوروزها بطن‌های عضله راست شکمی

از آنجا که مکانیسم زایمان اساساً فرآیندی از تطابق بین جنین و عبور از بین آنچه باید بگذرد است، واضح است که مامایی بدون دانستن آناتومی استخوانی لگن و بخش‌های نرم متصل کننده آن به خوبی قابل فهم نیست.

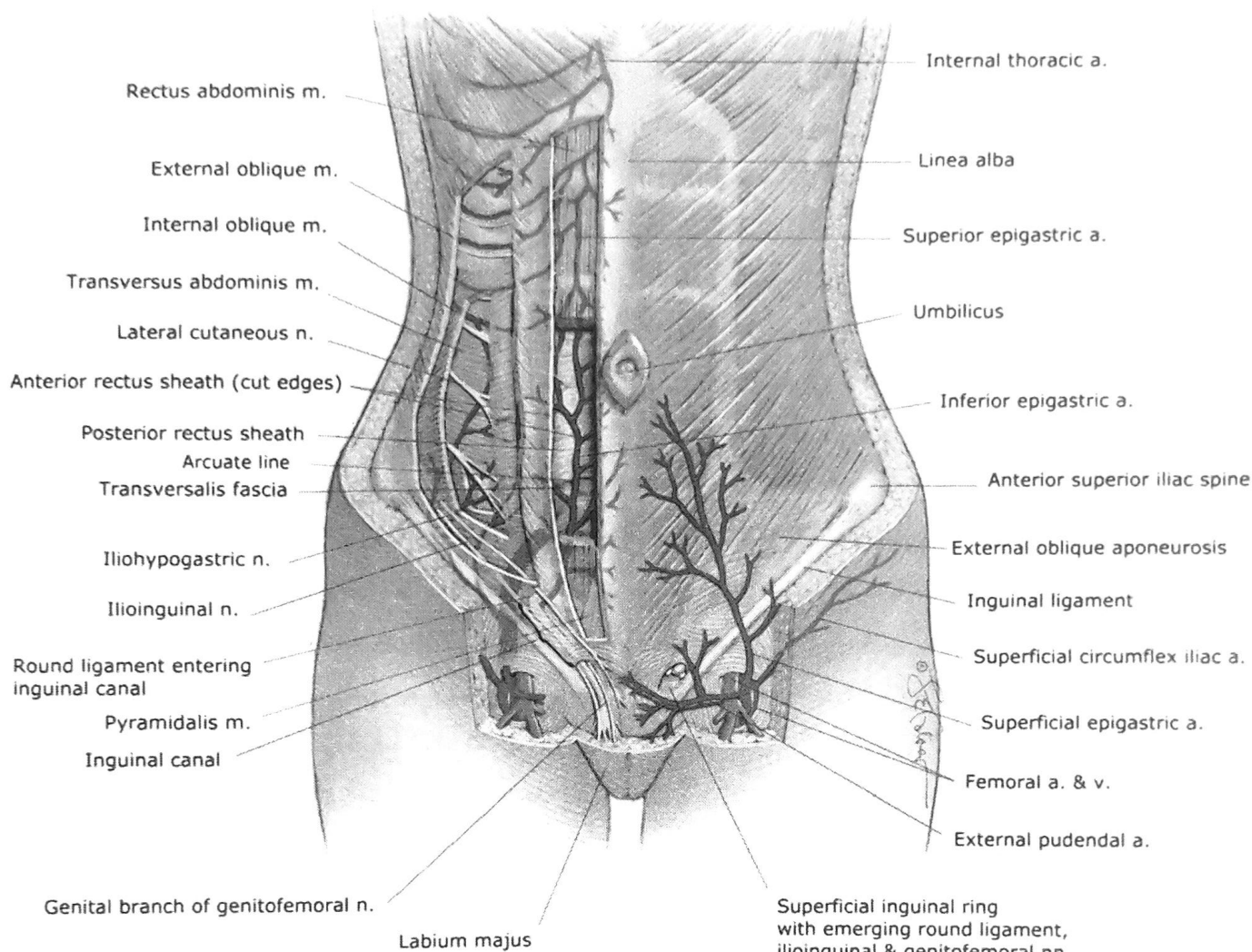
J. Whitridge Williams (۱۹۰۳)

جدار قدامی شکم

■ پوست، لایه زیر جلدی، و فاسیا

جدار قدامی شکم، احشای شکمی را محدود می‌سازد، متسع می‌شود تا برای رحم رو به رشد جا باز کند، و راهی را برای دسترسی به اندام‌های تناسلی داخلی در اختیار جراحان می‌گذارد. به این ترتیب، درکی جامع از ساختار لایه‌لایه جدار قدامی شکم، برای ورود به حفره صفاقی از طریق جراحی، ضرورت دارد.

خطوط لانگر معرف نحوه جهت‌گیری رشته‌های درم در پوست هستند. در جدار قدامی شکم، این رشته‌ها به صورت عرضی آرایش یافته‌اند. به این ترتیب، برش‌های پوستی عمودی باعث



تصویر ۲-۱. آناتومی جدار قدامی شکم.

ولی در زیر غلاف رکتوس قدامی قرار می‌گیرند.

■ خونرسانی

شریان‌های اپیگاستریک سطحی، ایلایک سیرکامفلکس سطحی و پودندال سطحی خارجی، درست در زیر لیگامان اینگوینال، در منطقه مثلث فمورال، (شکل ۲-۱) از شریان ف می‌شوند. این عروق به پوست و لایه‌های شکم و برجستگی‌های پوویس خونرسانی می‌کنند. اپیگاستریک سطحی از خاستگاه خود به صورت

(rectus abdominis) در هر دو سطح پشتی و شکمی را در برمی‌گیرند. در پایین خط مزبور، تمام آپونوروزها در قدام و به صورت سطحی‌تر نسبت به عضله راست شکمی قرار دارند و تنها فاسیای عرضی نازک و صفاق در زیر عضله قرار می‌گیرند (Loukas, ۲۰۰۸). برش شکمی عمودی در یک سوم فوقانی خط وسط، بهتر از هر برش دیگری می‌تواند این تغییر ترکیب غلاف رکتوس را نمایان سازد.

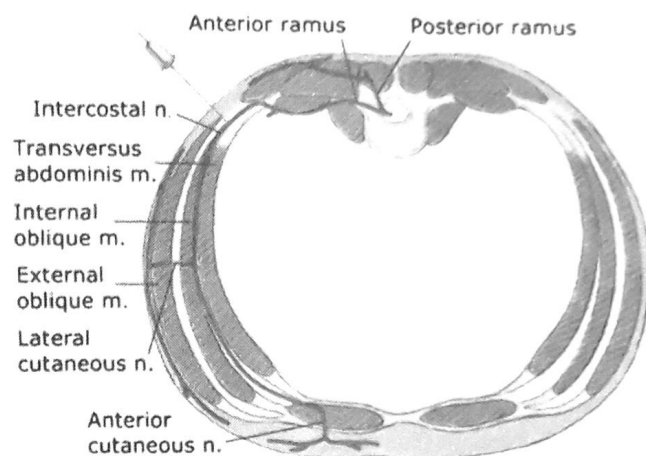
دو عضله جفت و کوچک مثلثی شکل هرمی، از ستیغ پوویس آغاز شده، به خط سفید منتهی شده، و در بالای عضله راست شکمی

غلاف رکتوس به خلف آن رفته و از بین غلاف و عضلات رکتوس عبور می‌نمایند. در حوالی ناف، عروق اپیگاستریک تحتانی با شریان و وریدهای اپیگاستریک فوقانی آناتومی می‌نمایند؛ عروق اپیگاستریک فوقانی، از شاخه‌های عروق توراسیک داخلی هستند. در هنگام استفاده از برش مریلارد برای زایمان سزارین، شریان اپیگاستریک تحتانی ممکن است در سمت جانبی بطن عضله رکتوس و در حین جداسازی عضلات آسیب ببیند. تشخیص و بستن پیشگیرانه این شریان در هنگام جراحی توصیه می‌شود. این عروق به ندرت ممکن است پس از ترومای شکم نیز پاره شده و سبب ایجاد هماتوم در غلاف رکتوس شوند (Wai، ۲۰۱۵؛ Tolcher، ۲۰۱۰).

در هر دو سمت دیواره قدامی تحتانی شکم، مثلث هسلباخ منطقه‌ای است که در پایین توسط لیگامان اینگوینال، در سمت داخل توسط حاشیه لترال عضلات رکتوس و در سمت خارج توسط عروق اپیگاستریک تحتانی احاطه شده است. فتق‌های اینگوینال مستقیم از جدار قدامی شکم به درون مثلث هسلباخ بیرون می‌زنند، حال آنکه فتق‌های اینگوینال غیرمستقیم از حلقه اینگوینال عمقی، که در سمت لترال مثلث هسلباخ قرار دارد، بیرون می‌زنند و سپس ممکن است از حلقه اینگوینال سطحی خارج شوند.

■ عصب‌دهی

جدار قدامی شکم توسط شاخه‌های شکمی اعصاب بین‌دنده‌ای (T7-11)، عصب زیردنده‌ای (T12) و اعصاب ایلووهیپوگاستریک و ایلواینگوینال (L1) عصب‌دهی می‌گردد. از این اعصاب، عصب‌های بین‌دنده‌ای و زیردنده‌ای، شاخه‌های قدامی اعصاب نخاعی سینه‌ای بوده و در امتداد جدار خارجی و سپس جدار قدامی شکم در حد فاصل عضلات عرضی شکم و مایل داخلی طی مسیر می‌کنند (شکل ۲-۲). این فضا، صفحه عرضی شکم نامیده می‌شود که برای بلوک بی‌دردی پس از سزارین به کار می‌رود (فصل ۲۵) (Tawfik، ۲۰۱۷؛ Fusco، ۲۰۱۵). بعضی، بلوک عصب ایلواینگوینال یا ایلووهیپوگاستریک یا غلاف رکتوس را جهت کاهش درد بعد از عمل گزارش کرده‌اند (Wolfson، ۲۰۱۲؛ Mai، ۲۰۱۱).



تصویر ۲-۲. اعصاب بین‌دنده‌ای و زیردنده‌ای شاخه‌های قدامی اعصاب نخاعی هستند. در این شکل، عصب بین‌دنده‌ای در قسمت شکمی از بین عضلات عرضی شکم و عضله مایل داخلی عبور می‌کند. در این مسیر، عصب به شاخه‌های پوستی قدامی و خارجی تقسیم می‌شود که دیواره قدامی شکم را عصب‌دهی می‌کنند. همانطور که با سوزن مشخص شده است، بلوک صفحه عرضی شکم (TAP) از مزایای این آناتومی است.

ناف طی مسیر می‌نمایند که این نکته از نظر جراحی حایز اهمیت است. در جریان ایجاد برش‌های پوستی عرضی در ناحیه تحتانی شکم عموماً می‌توان عروق اپیگاستریک سطحی را در عمق حد فاصل بین پوست و فاسیای رکتوس قدامی، در بالای فاسیای اسکاریا، و چند سانتی‌متر خارج از خط وسط، مشاهده نمود. به صورت ایده‌آل این عروق مشخص شده و هنگام جراحی مسدود می‌شوند.

در نقطه مقابل عروق اپیگاستریک "عمقی" تحتانی و عروق ایلپاک سیرکامفلکس عمقی، شاخه‌های عروق ایلپاک خارجی هستند. این عروق، عضلات و فاسیای جدار قدامی شکم را مشروب می‌کنند. عروق اپیگاستریک تحتانی ابتدا در سمت لترال و سپس در خلف عضلات رکتوس شکمی طی مسیر می‌کنند (عضلات رکتوس توسط همین عروق مشروب می‌شوند)، که این نکته از نظر جراحی حایز اهمیت است. این عروق آن‌گاه از قدام

سطح برای زایمان واژینال مناسب است. بی‌دردی ناحیه‌ای برای زایمان سزارین یا برای عقیق‌سازی پس از زایمان به صورت مطلوب تا سطح T4 گسترش پیدا می‌کند.

اندام‌های تناسلی خارجی

■ فرج

برآمدگی‌های پوبیس، لب‌های فرج و کلیتوریس

pudenda (که معمولاً فرج یا vulva را شکل می‌دهد) شامل تمامی ساختارهایی است که در خارج از بدن، از سمفیز پوبیس تا جسم پرینه قابل مشاهده هستند. این ساختارها، شامل برآمدگی پوبیس (**mons pubis**)، لب‌های بزرگ و کوچک، کلیتوریس، پرده بکارت، وستیبول، ورودی پیشابراه، غدد وستیبولار بزرگ یا بارتولن، غدد وستیبولار کوچک و غدد جنب پیشابراهی می‌باشند (تصویر ۲-۳). عصب‌دهی و خون‌رسانی فرج از عصب پودندال است.

mons pubis یک بالشتک پُر از چربی است که بالای سمفیز پوبیس قرار گرفته است. پس از بلوغ، پوست این ناحیه با موهای مجعدی پوشیده می‌شود که مانند صفحه‌ای سپر مانند آن را می‌پوشانند. در زنان، این موها به صورت مثلث توزیع می‌شود که قاعده آن توسط حاشیه فوقانی سمفیز پوبیس ساخته می‌شود و دو ضلع دیگر آن به کلیتوریس ختم می‌شوند. در مردان و در برخی زنان پرمو، حدود این صفحه به خوبی مشخص نبوده و بر روی جدار قدامی شکم، به سمت ناف پیش می‌رود.

لب‌های بزرگ ۷.۸cm طول، ۲-۳cm عرض و ۱.۵cm ضخامت دارند. لب‌های بزرگ در بالا، مستقیماً در امتداد برآمدگی پوبیس هستند و لیگامان‌های گرد در حاشیه فوقانی آنها ختم می‌گردند. سطح خارجی لب‌های بزرگ با مو پوشیده شده است، حال آن که سطح داخلی آنها، فاقد مو می‌باشد. به علاوه، لب‌های بزرگ غنی از غدد سباسه، اکرین، و آپوکرین هستند. در زیر پوست، لایه‌ای از بافت همبند فشرده وجود دارد که رشته‌های الاستیک و بافت چربی فراوان دارد، ولی تقریباً فاقد اجزای عضلانی است. یک توده چربی در زیر پوست، موجب ایجاد حجم ظاهری لب‌های بزرگ می‌شود که این بافت، دارای شبکه غنی

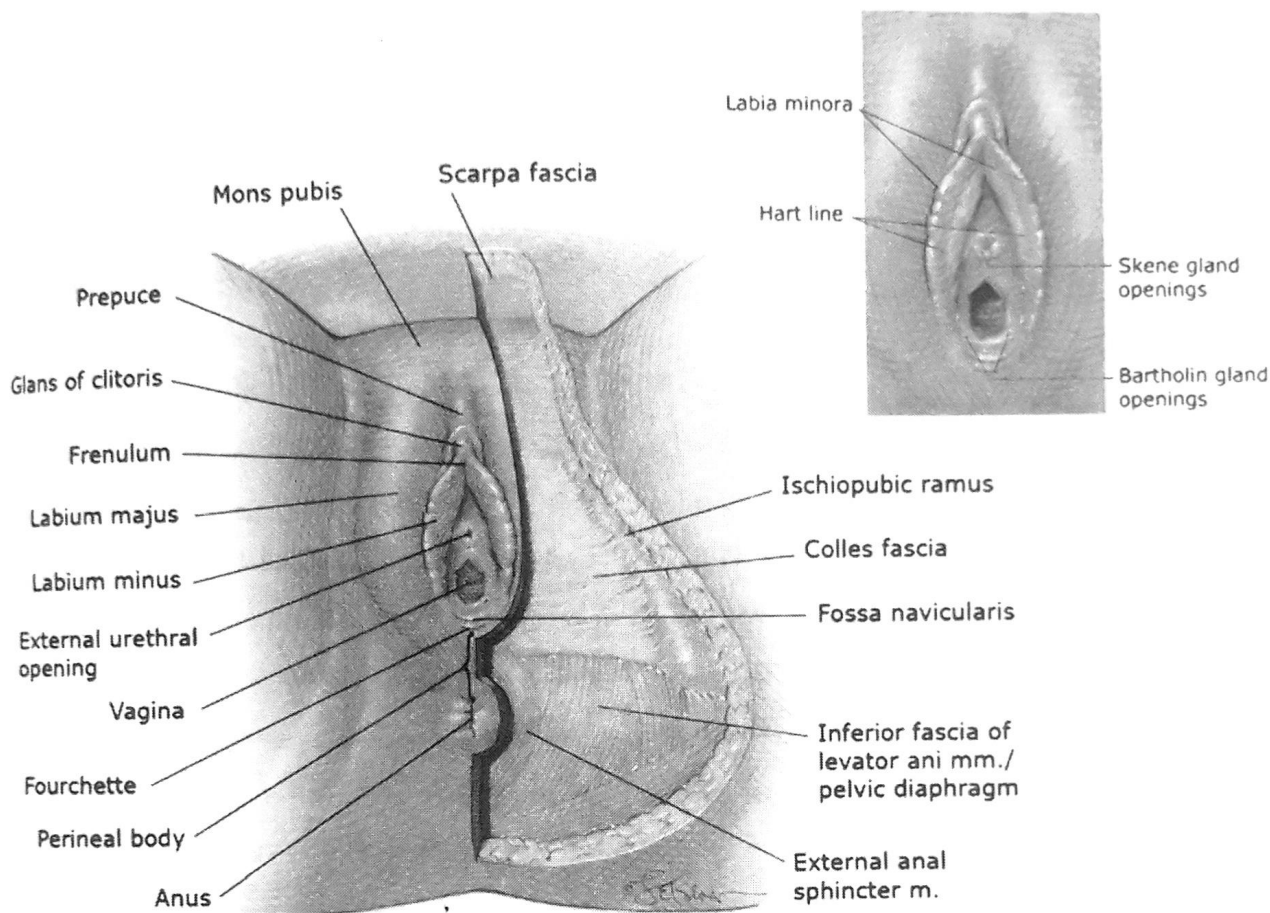
این شاخه‌های قدامی اعصاب بین دنده‌ای و زیر دنده‌ای در نزدیکی کناره‌های جانبی عضله راست شکم، غلاف خلفی، عضله راست شکمی، و سپس غلاف قدامی را سوراخ کرده و به پوست می‌رسند. لذا ممکن است در برش فنشتایل، این شاخه‌های عصبی در نقطه‌ای که غلاف رکتوس قدامی واقع در بالا، از عضله راست شکمی جدا می‌شود، قطع شوند.

در نقطه مقابل، اعصاب ایلووهیپوگاستریک و ایلواینگوینال از شاخه قدامی نخستین عصب نخاعی کمری نشأت می‌گیرند، و در سمت جانبی عضله پسواس بیرون آمده و از خلف صفاق، از عضله مربع کمری گذر کرده و با ادامه مسیر به سمت پایین و داخل، به سوی ستیغ ایلیاک می‌روند. هر دو قدامی اعصاب بین دنده‌ای و زیردنده‌ای در نزدیکی این ستیغ، عضله عرضی شکم را سوراخ کرده و در جهت شکمی طی مسیر می‌کنند. سپس این عصب‌ها در محلی که ۲ تا ۳ سانتی‌متر در سمت داخل خار قدامی فوقانی ایلیاک واقع است، عضله مایل داخلی را سوراخ کرده و در لایه سطحی آن، به سمت خط وسط طی مسیر می‌کنند (**Whiteside**, ۲۰۰۳). عصب ایلووهیپوگاستریک، آپونوروز عضله مایل خارجی را در نزدیکی حاشیه عضله رکتوس خارجی سوراخ می‌کند تا حس پوست منطقه سوپراپوبیک را تأمین کند. (تصویر ۲-۱) عصب ایلواینگوینال در مسیر خود به سمت داخل، از میان کانال اینگوینال عبور کرده و از طریق حلقه اینگوینال سطحی (که از جدا شدن رشته‌های آپونوروز عضله مایل خارجی شکم تشکیل می‌شود) خارج می‌شود. این عصب، حس پوست برجستگی پوبیس، بخش فوقانی لب‌ها مازور، و سمت داخل بخش فوقانی ران را تأمین می‌کند.

عصب‌های ایلواینگوینال و ایلووهیپوگاستریک ممکن است در حین برش عرضی پایین، قطع شده و یا در حین بخیه کردن، گیر بیافتند، به ویژه اگر برش‌ها، از حاشیه‌های خارجی عضله راست شکمی فراتر روند (**Rahn**, ۲۰۱۰). این عصب‌ها، تنها اطلاعات حسی را منتقل کرده، و آسیب دیدن آنها سبب از بین رفتن حس در مناطقی می‌شود که توسط این عصب‌ها عصب‌دهی می‌شوند. مع‌هذا، به ندرت نیز ممکن است درد مزمن ایجاد شود (**Whiteside**, ۲۰۰۵).

درماتوم T10، تقریباً در سطح ناف قرار دارد. بی‌دردی در این

مسئله است



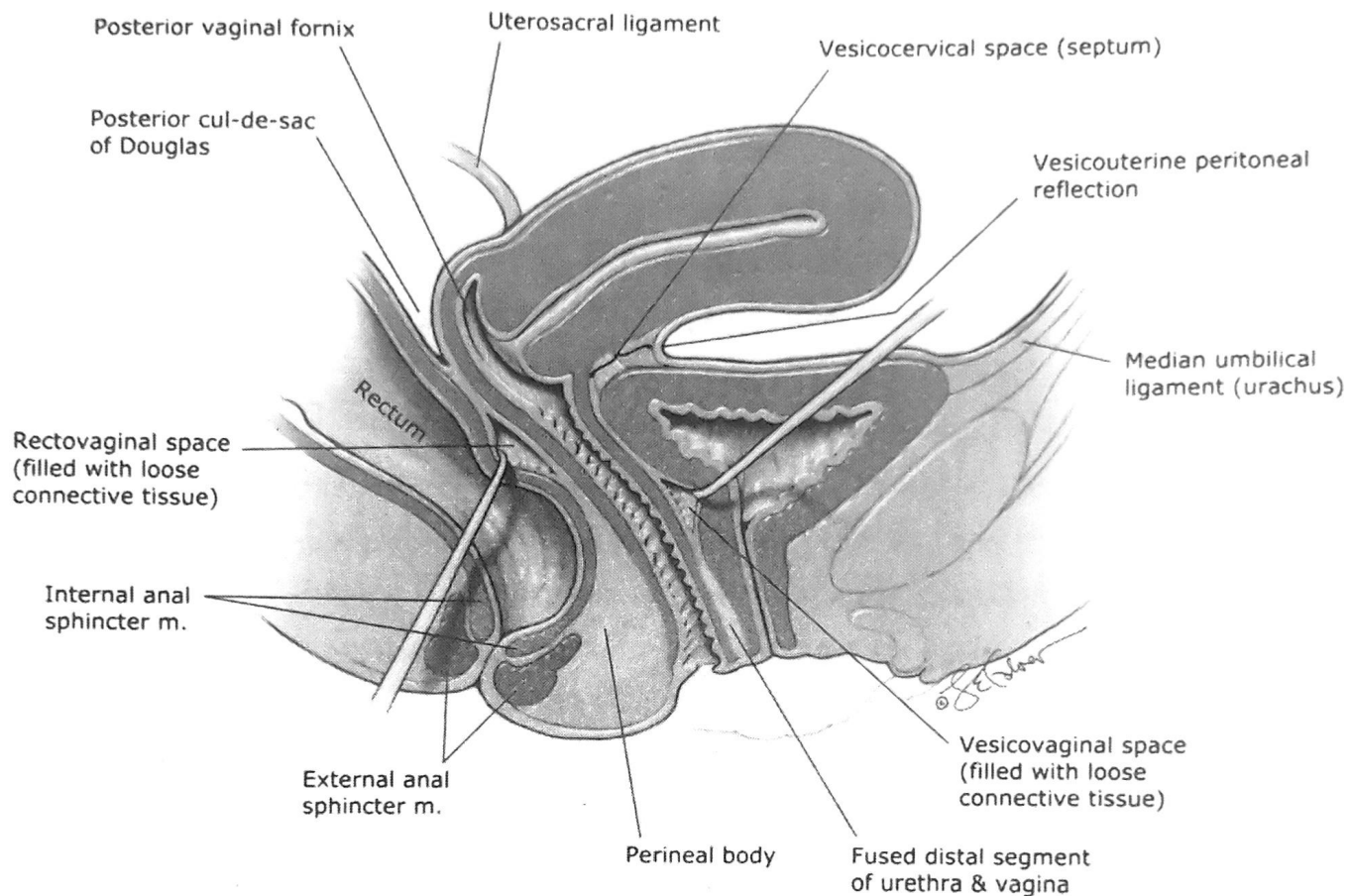
تصویر ۲-۳. ساختمان‌های فرج و لایه زیر جلدی مثلث پریئثال قدامی. به پیوستگی فاشیاهای کولس و اسکارپا توجه کنید. تصویر کوچک: حدود وستیبول و ورودی‌هایی که به وستیبول‌ها باز می‌شوند.

و فورشت (fourchette) را می‌سازند. اندازه لب‌های کوچک در افراد مختلف بسیار متغیر بوده، طول آنها بین ۲ تا ۱۰ سانتی‌متر و عرض آنها ۱ تا ۵ سانتی‌متر است (Lloyd, ۲۰۰۵).

از لحاظ ساختاری لب‌های کوچک از بافت همبندی تشکیل شده‌اند که واجد تعداد زیادی عروق، رشته‌های الاستین و مقداری رشته‌های عضلانی صاف است. لب‌های کوچک توسط پایانه‌های عصبی متعددی عصب‌دهی می‌شوند و بی‌نهایت حساس هستند (Schober, ۲۰۱۵؛ Ginger, ۲۰۱۱a). نوع اپی‌تلیوم لب‌های کوچک، بسته به محل متفاوت است. سطح خارجی لب‌های کوچک توسط اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق کراتینیزه پوشیده می‌شود. بخش لترال سطح داخلی تا محل خطی مشخص (به نام خط Hart) توسط همین نوع اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق کراتینیزه پوشیده می‌شود. در سمت داخل خط هارت، لب‌های کوچک به وسیله اپی‌تلیوم سنگفرشی غیرکراتینیزه پوشیده می‌شوند. گرچه لب‌های کوچک فاقد فولیکول‌های مو، غدد اکرین

وریدی می‌باشد. در دوران بارداری، این شبکه وریدی، خصوصاً در زنان چنڈزا، واریسی می‌شود که ناشی از افزایش فشار وریدی به دنبال افزایش بیش از پیش وزن رحم است. در این حالت، شبکه وریدی مزبور به صورت وریدهای پیچ‌خورده برجسته یا دستجات کوچکی شبیه به خوشه‌های انگور در می‌آید که اغلب بدون علامت هستند و به درمان نیاز ندارند.

هر یک از لب‌های کوچک، چین‌های بافتی نازکی هستند که در سمت داخل لب‌های بزرگ قرار گرفته‌اند. لب‌های کوچک، به سمت بالا امتداد یافته و در آنجا به دو لایه تقسیم می‌شوند. جفت لایه‌های تحتانی به هم می‌پیوندند تا فرنولوم کلیتوریس (frenulum of clitoris) را بسازند، و جفت لایه‌های فوقانی یکی می‌شوند تا پره‌پوس (prepuce) را تشکیل دهند (تصویر ۲-۳). در سمت پایین، لب‌های کوچک امتداد یافته و در خط وسط به هم می‌پیوندند و حاشیه‌های تحتانی آن با هم یکی شده



تصویر ۲-۴. آناتومی واژن و بخش‌های اطراف آن.

عضلات ایسکیوکاوانوس قرار دارند. خونرسانی کلیتوریس، توسط شاخه‌های شریان پودندال داخلی تأمین می‌شود. به طور اخص، شریان عمقی کلیتوریس، خون تنه کلیتوریس را تأمین کرده، در حالی که شریان پشتی کلیتوریس، خون گلنس و پره‌پوس را تأمین می‌کند.

وستیبول

در زنان بزرگسال، وستیبول عضوی بادامی شکل است که از طرفین توسط خطوط هارت، از سمت داخل توسط سطح خارجی پرده بکارت، از قدام توسط فرنولوم کلیتوریس و در خلف توسط فورشت محصور شده است (تصویر ۲-۳). معمولاً ۶ ورودی به

(eccrine) و غدد آپوکرین هستند، اما دارای تعداد زیادی غدد سباسه می‌باشند (Wilkinson, ۲۰۱۱).

کلیتوریس اندام شهوانی اصلی در زنان است. در زیر پره‌پوس و بالای پیشابراه قرار گرفته است. کلیتوریس با حرکت به سمت پایین و داخل، به طرف دهانه واژن متمایل می‌گردد. طول کلیتوریس به ندرت از ۲cm تجاوز می‌کند. کلیتوریس از یک گلنس (glans)، یک تنه و دو پایک (crura) تشکیل شده است (Verkauf, ۱۹۹۲). قطر گلنس عموماً کمتر از ۰/۵ سانتی‌متر است. گلنس توسط یک اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق غنی از عصب پوشیده می‌شود. تنه کلیتوریس حاوی دو جسم غاری می‌باشد. اجسام غاری از تنه کلیتوریس به سمت لترال امتداد یافته و پایک‌های طویل و نازکی را به وجود می‌آورند. این پایک‌ها در امتداد سطح تحتانی شاخ‌های ایسکیوپوبیک و در زیر

وستیبول باز می‌شوند: پیشابراه، واژن، دو مجرای غدد بارتولن^۱، و گاهی دو مجرای بزرگترین غدد جنب پیشابراهی^۲، که آنها را غدد اسکین^۳ نیز می‌نامند. بخش خلفی وستیبول، بین فورشت و ورودی واژن، حفره ناویکولار^۴ نامیده می‌شود و معمولاً تنها در زنان نولی‌پار دیده می‌شود.

دو غده بارتولن حدود ۰/۵-۱ cm قطر دارند و هر کدام در زیر بولب‌های وستیبولار و در عمق انتهاهای تحتانی عضله بولبوکاورنوس قرار دارند. آنها غدد (وستیبولار اصلی) (major vestibular glands) نیز خوانده می‌شوند و مجاری آنها ۱/۵-۲ cm طول داشته و در ناحیه دیستال پرده بکارت (در ساعات ۵ و ۷) باز می‌شوند. متعاقب تروما یا عفونت، این مجاری ممکن است ورم کنند؛ به دنبال مسدود شدن مجاری، کیست یا (در صورت عفونی شدن کیست) آبسه تشکیل می‌شود. در نقطه مقابل، غدد وستیبولار فرعی، غددی سطحی هستند که توسط اپی‌تلیوم ساده ترشح کنندهٔ موسین پوشیده شده‌اند و دهانه آنها در امتداد خط هارت باز می‌شود.

غدد جنب پیشابراهی مجموعاً شبکه‌ای از غدد هستند که مجاری کوچک و متعدد آنها عمدتاً در امتداد سطح تحتانی پیشابراه باز می‌شود. دو تا از بزرگترین غده‌های جنب پیشابراهی، غدد اسکن خوانده می‌شوند که مجاری آنها، عموماً در مجاورت دیستال مثاتوس پیشابراه قرار دارد. التهاب و انسداد مجرای هر یک از غدد جنب پیشابراهی می‌تواند باعث تشکیل دیورتیکول پیشابراه گردد. ورودی پیشابراه یا مه‌آتوس^۵ در خط میانی وستیبول، ۱-۱/۵ cm زیر قوس پوبیک و کمی بالاتر از ورودی واژن قرار دارد.

■ واژن و پردهٔ بکارت

در زنان بالغ، پرده بکارت غشایی با ضخامت متغیر است که ورودی واژن را کمابیش به طور کامل احاطه می‌کند. این پرده عمدتاً از بافت همبند الاستیک و کلاژنی تشکیل شده است. سطح داخلی و خارجی هر دو توسط اپی‌تلیوم مطبق سنگفرشی غیر کراتینیزه پوشانده شده‌اند. ورودی آن قطر متغیری دارد که از سر سوزن تا یک یا حتی دو انگشت فرق می‌کند. با این حال به عنوان یک قانون، این پرده طی اولین مقاربت در نواحی متعددی پاره می‌شود. سایر دخول‌ها مانند تامپون‌هایی که طی قاعدگی به کار می‌روند،

ممکن است پارگی‌های مشابهی را ایجاد نمایند. حاشیه باقی‌مانده به زودی مجدداً اپیتلیالیزه می‌شود. در زنان باردار، اپی‌تلیوم آن ضخیم بوده و بافتی غنی از گلیکوژن دارد. تغییرات ناشی از ایمنان در پرده بکارت، به آسانی قابل تشخیص هستند. با گذشت زمان، پرده بکارت از ندول‌های متعددی با اندازه‌های متفاوت تشکیل می‌شود؛ این ندول‌ها، کارونکل‌های پرده بکارت نیز خوانده می‌شوند.

در قسمت پروگزیمال پردهٔ بکارت، واژن، لوله‌ای غشایی عضلانی است که تا رحم گسترش یافته و بین مثانه از قدام و رکتوم از خلف قرار گرفته است (تصویر ۴-۲). واژن از قدام، توسط بافت همبندی که سپتوم وزیکوواژینال (vesicovaginal septum) نامیده می‌شود، از مثانه و پیشابراه جدا می‌شود. در سمت خلف، بین بخش تحتانی واژن و رکتوم، بافت‌های مشابهی وجود دارند که با یکدیگر سپتوم رکتوواژینال (rectovaginal septum) را تشکیل می‌دهند. ۱/۴ فوقانی واژن توسط بن‌بست رحمی - رکتومی (rectouterine pouch) که کولدوساک داگلاس^۶ نیز نامیده می‌شود، از رکتوم جدا می‌شود.

در حالت طبیعی، دیواره‌های قدامی و خلفی واژن با هم در تماس هستند، و تنها فضای اندکی بین حاشیه‌های جانبی واژن وجود دارد. طول واژن بسیار متغیر است، ولی معمولاً دیواره‌های قدامی و خلفی واژن به ترتیب ۶-۸ cm و ۷-۱۰ cm طول دارند. انتهای فوقانی گنبد واژن توسط سرویکس رحمی به فورنیکس‌های قدامی، خلفی، و دو فورنیکس جانبی تقسیم می‌شود. این موارد اهمیت بالینی قابل توجهی دارند، زیرا اندام‌های لگنی داخلی معمولاً از طریق دیواره نازک آنها لمس می‌شوند. مخاط واژن از اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق و غیر شاخی و لامینا پروپریای زیر آن تشکیل شده است. در زنان یائسه نشده، این لایه به چندین لبهٔ عرضی نازک و متعدد به نام روگا^۷ تقسیم می‌شود، که طول دیواره‌های قدامی و خلفی واژن را مفروش می‌کنند. در زیر مخاط، لایه‌ای عضلانی وجود دارد که شامل عضلات صاف، کلاژن و الاستین است. در زیر این لایه عضلانی،

1- Bartholin glands
3- Skene glands
5- (Skene glands)
7- rugae

2- paraurethral gland
4- Skene glands
6- cul de sac of Douglas

قدامی، خلفی و جانبی پیرینه همانند دهانه خروجی لگن استخوانی است؛ به عبارت دیگر پیرینه در قدام به سمفیز پوبیس، در بخش قدامی - جانبی به شاخ‌های ایسکیوپوبیک و توبروزیته‌های ایسکیال، در سمت خلفی - جانبی به لیگامان‌های ساکروتوبروس و در خلف به کوکسیس (دنبالچه) محدود می‌گردد. خطی فرضی که توبروزیته‌های ایسکیال را به هم وصل می‌کند، پیرینه را به دو مثلث قدامی (مثلث اوروژنیتال) و خلفی (مثلث آنال) تقسیم می‌نماید.

جسم پیرینه، توده‌ای فیبری - عضلانی هرمی است که در خط وسط و در محل اتصال بین این مثلث‌های قدامی و خلفی یافت می‌شود (تصویر ۲-۵). جسم پیرینه که تاندون مرکزی پیرینه نیز نامیده می‌شود، جسم پیرینه در سونوگرافی بلندای ۸ میلی‌متر و عرض ۱۴ میلی‌متر دارد و ضخیم است (۲۰۱۶، Santoro). و به عنوان محل اتصال چندین ساختمان به یکدیگر عمل کرده، حمایت قابل ملاحظه‌ای را از پیرینه به عمل می‌آورد (۲۰۰۷، Shafik). در بخش سطحی، عضلات بولبو اسپونژیوزوس، پیرینال عرضی سطحی، و اسفنکتر خارجی مقعد در این تاندون مرکزی به یکدیگر می‌رسند. در تشکیل بخش عمقی‌تر، غشای پیرینه، بخش‌هایی از عضله پوبوکوکسیژئوس، و اسفنکتر داخلی مقعد مشارکت دارند (۲۰۱۰، Larson). جسم پیرینه در هنگام ایجاد برش اپیزیوتومی بریده شده و در پارگی‌های درجه دوم، سوم و چهارم پاره می‌شود.

فضای سطحی مثلث قدامی

این مثلث از سمت فوقانی توسط شاخ‌های پوبیس، از طرفین توسط توبروزیته‌های ایسکیال، و از سمت خلف توسط عضلات پیرینه‌ای عرضی سطحی محدود می‌شود، و توسط غشای پیرینه‌ای به فضاهای سطحی و عمقی تقسیم می‌شود. این پرده غشایی، نوعی ورقه فیبروز متراکم است که قبلاً فاسیای تحتانی دیافراگم اوروژنیتال نامیده می‌شد. غشای پیرینه‌ای، از طرفین به شاخ‌های ایسکیوپوبیک، از سمت داخل به ثلث تحتانی پیشابراه و واژن، از سمت خلف به جسم پیرینه‌ای، و از سمت قدام به رباط قوسی پوبیس متصل می‌شود (تصویر ۲-۵).

فضای سطحی مثلث قدامی در بخش عمقی توسط غشای

لایه ادوانتیشیا قرار دارد که از کلاژن و الاستین ساخته شده است (Weber, ۱۹۹۷).

هیچ غده‌ای در واژن وجود ندارد. در عوض واژن توسط ماده‌ای شفاف که از شبکه مویرگی ساب‌اپیتلیال واژن نشأت گرفته و از لایه اپی‌تلیالی نفوذپذیر واژن عبور می‌نماید، مرطوب می‌گردد (Kim, ۲۰۱۱). به دنبال افزایش عروق واژن در طول بارداری، ترشحات واژن به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد. گاه این ترشحات ممکن است با نشت مایع آمنیون اشتباه شود؛ نحوه افتراق بالینی این دو، در فصل ۲۲ آمده است.

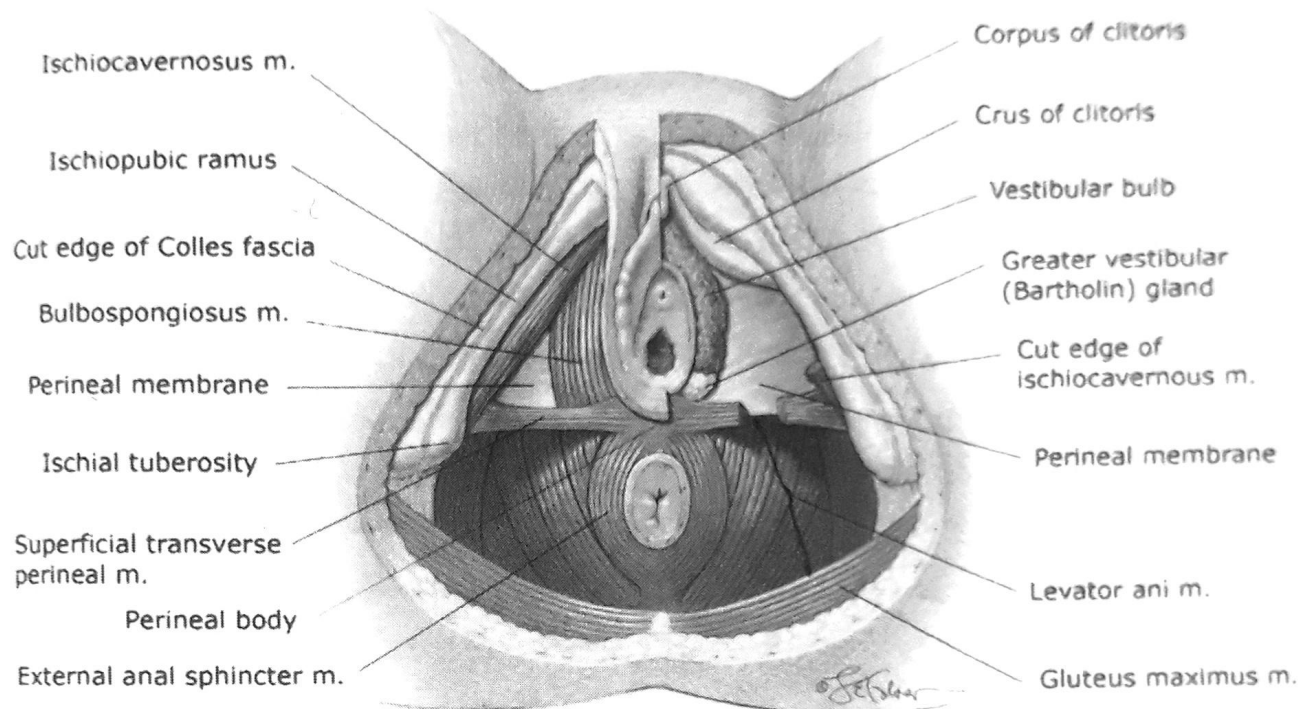
پس از تروماتیزه شدن اپی‌تلیوم در اثر زایمان، و ترمیم آن، گاه قطعاتی از اپی‌تلیوم مطبق در زیر سطح واژن قرار می‌گیرند. این اپی‌تلیوم دفن شده، بر مبنای خاصیت ذاتی خود، به ریزش کراتین و سلول‌های مرده ادامه می‌دهد. در نتیجه، ممکن است کیست‌های انکلوزیونی سفتی که پر از دبری‌های کراتین هستند، تشکیل گردد که از کیست‌های شایع واژن به شمار می‌روند.

واژن عروق خونی فراوانی دارد. بخش پروگزیمال آن توسط شاخه سرویکال شریان رحمی و نیز توسط شریان واژینال خونرسانی می‌شود. شریان واژینال ممکن است از شریان رحمی، شریان مثانه‌ای تحتانی یا مستقیماً از شریان ایلیاک داخلی منشأ بگیرد. شریان رکتال میانی در خونرسانی به دیواره خلفی واژن نقش دارد، حال آن که دیواره‌های دیستال، از شریان پودندال داخلی خون می‌گیرند. در سطوح مختلف، عروق خونی هر سمت، بر روی دیواره‌های خلفی و قدامی واژن، با عروق همتای خود در سمت مقابل آناتوموز می‌کنند.

یک شبکه وریدی وسیع، کاملاً اطراف واژن را احاطه می‌کند و مسیر آن مطابق شریان‌ها می‌باشد. عروق لنفاوی $\frac{1}{3}$ تحتانی واژن و همچنین فرج، در ابتدا به گره‌های لنفاوی اینگوینال می‌ریزند. عروق لنفاوی $\frac{1}{3}$ میانی به گره‌های ایلیاک داخلی و عروق مربوط به $\frac{1}{3}$ فوقانی، به گره‌های ایلیاک داخلی، خارجی و مشترک می‌ریزند.

■ پیرینه

پیرینه، ناحیه‌ای الماسی شکل است که بین ران‌ها قرار دارد. مرزهای



تصویر ۲-۵. فضای سطحی مثلث قدامی و مثلث خلفی پرینه. ساختمان‌های واقع در سمت چپ تصویر را می‌توان پس از برداشتن فاسیای کولس مشاهده کرد. ساختمان‌های واقع در سمت راست را نیز پس از برداشتن عضلات سطحی مثلث قدامی می‌توان دید.

درناژ وریدی، به حفظ نعوظ کلیتوریس کمک کنند. عضلات دوطرفه بولبواسپونژیوزوس که بر روی بولب‌های وستیبولار و غدد بارتولن قرار دارند، در قدام به تنه کلیتوریس و در خلف به جسم پرینه‌ای اتصال می‌یابند. این عضلات با تنگ نمودن مجرای واژن، به آزاد شدن ترشحات غدد بارتولن کمک می‌کنند. عضلات بولبوکاورنوس ممکن است با تحت فشار قراردادن ورید دورسال عمقی کلیتوریس، به نعوظ کلیتوریس نیز کمک کنند. عملکرد دیگر عضلات بولبواسپونژیوزوس و ایسکیوکاورنوس، کشیدن کلیتوریس به سمت پایین است. عضلات پرینه‌ای عرضی سطحی، نوارهایی باریک هستند که در سمت لترال به توبروزیته‌های ایسکیال و در سمت داخل به جسم پرینه، متصل می‌شوند. این عضلات گاه بسیار کوچک و باریک بوده و حتی ممکن است وجود نداشته باشند، اما در صورت وجود، در تشکیل جسم پرینه شرکت می‌نمایند (Corton, ۲۰۱۶).

بولب‌های وستیبولار تجمعات وریدی بادامی شکل هستند که زیر عضله بولبواسپونژیوزوس یا هر دو طرف وستیبول قرار دارند. آنها ۳ تا ۴ سانتی‌متر طول، ۱ تا ۲ سانتی‌متر عرض، و ۰/۵

پرینه‌ای و در بخش سطحی توسط فاسیای کولس محدود می‌شود. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، فاسیای کولس همان ادامه فاسیای اسکارپا به داخل پرینه است. فاسیای کولس در روی پرینه، به طور محکم و از طرفین به شاخ‌های پوبیس و فاسیا لاتای ران، از سمت تحتانی به عضله پرینه‌ای عرضی سطحی و کناره تحتانی غشای پرینه‌ای، و از سمت داخل به پیشابراه، کلیتوریس، و واژن متصل می‌شود. بدین ترتیب، فضای سطحی مثلث قدامی، نوعی کمپارتمان نسبتاً بسته است.

این بن‌بست سطحی حاوی عناصر مهمی است، از جمله: عضلات پرینه‌ای عرضی سطحی، ایسکیوکاورنوس و بولبواسپونژیوزوس؛ غدد بارتولن؛ بولب‌های وستیبولار؛ پایک‌ها و تنه کلیتوریس؛ و شاخه‌های عروق و عصب پودندال. از میان عضلات مزبور، عضلات ایسکیوکاورنوس هر یک و در همان سمت، در پایین به سطح داخلی توبروزیته‌های ایسکیال و در سمت لترال به شاخ‌های ایسکیوپوبیک اتصال می‌یابند. هریک از عضلات مزبور در قدام به پایک کلیتوریس متصل می‌گردند و می‌توانند با تحت فشار قراردادن پایک کلیتوریس و مسدود نمودن

بافت فیبرو تشکیل شده‌اند که خروج جریان ادرار به سمت پایین را هدایت می‌کنند. در اینجا، مجرا دارای لایه زیر مخاطی است که با اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق حساس به هورمون پوشیده شده است. داخل لایه زیرمخاطی در سطح پشتی (سطح واژینال) مجرا، غدد پاراورترال که قبلاً توضیح داده شد، قرار دارند.

خون‌رسانی مجرا از شاخه‌های شریان‌های پودندال داخلی یا واژینال، مثانه‌ای تحتانی است. عصب‌دهی بیشترین بخش دیستال مجموعه اسفنکتر عضلانی ادراری تناسلی توسط عصب پودندال است، گرچه هنوز مورد بحث می‌باشد. شاخه‌های وایران سوماتیک از S2-S4 که از شبکه هیپوگاستریک تحتانی می‌گذرند، به صورت کاملاً متغیری اسفنکتر مجرا را عصبدهی می‌کنند.

دیافراگم لگن

این تسمه عضلانی پهن که در بخش عمقی مثلث‌های قدامی و خلفی یافت می‌شود، حمایت قابل ملاحظه‌ای را از احشای لگنی به عمل می‌آورد. دیافراگم لگنی از عضله بالابرنده مقعد و عضله دنبالچه‌ای (کوکسیژئوس) تشکیل می‌شود. عضله بالابرنده مقعد از عضلات پوبوکوکسیژئوس، پوبورکتالیس، و ایلپوکوکسیژئوس تشکیل می‌شود. عضله پوبوکوکسیژئوس، عضله پوبویسرال نیز نامیده شده و بسته به نقاط اتصال و عملکرد آن، خود به چند بخش فرعی تقسیم می‌شود. این بخش‌های فرعی عبارتند از عضلات پوبوواژینالیس، پوبوپرینتالیس، و پوبوآنالیس، که به ترتیب به واژن، جسم پرینه، و مقعد متصل می‌شوند (Kearney, 2004).

زایمان واژینال با خطر قابل ملاحظه آسیب به عضله بالابرنده مقعد یا عصب‌دهی آن همراه است (DeLancey, 2003; Weidner, 2006). شواهد موجود حکایت از آن دارند که آسیب‌دیدگی عضله بالابرنده مقعد، می‌تواند زنان را در معرض خطر بالاتری از نظر پرولاپس اعضای لگنی قرار دهند (2012, Schwertner-Tiepelmann; Dietz, 2008). به همین دلیل، هدف مطالعات پژوهشی کنونی، همانا به حداقل رساندن این آسیب‌ها است.

تا ۱ سانتی‌متر ضخامت دارند. این بولب‌ها در سمت تحتانی، تقریباً به بخش میانی منفذ واژن ختم شده و به سمت بالا و به سوی کلیتوریس امتداد می‌یابند. امتداد قدامی آنها به خط وسط و در زیر جسم کلیتوریس ختم می‌شود. در حین زایمان، وریدهای موجود در بولب‌های وستیبولار ممکن است زخمی شده یا حتی پاره شوند و نوعی هماتوم فرج را پدید آورند که در داخل فضای سطحی مثلث قدامی محصور است (تصویر ۱۱-۴۱).

فضای عمقی مثلث قدامی

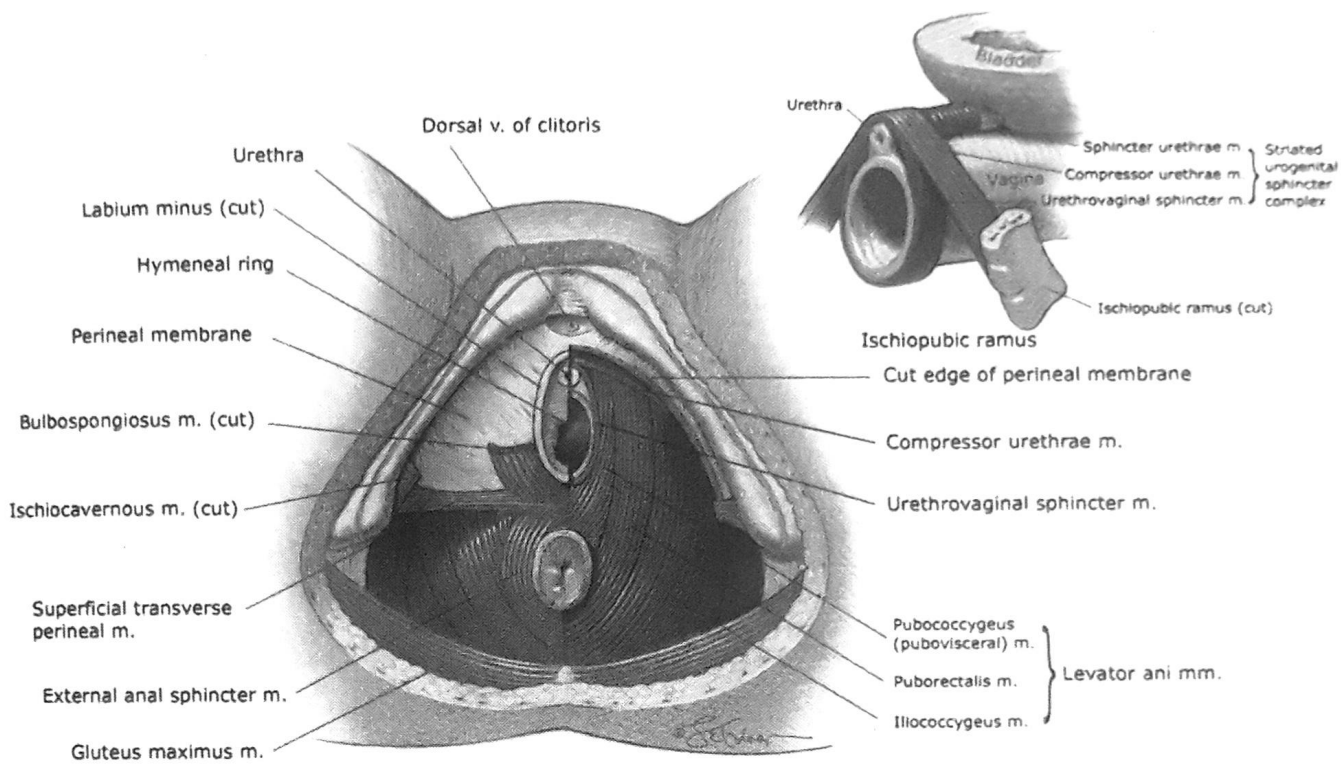
این فضا که در عمق غشای پرینه‌ای واقع شده است، تا درون لگن امتداد می‌یابد (Mirilas, 2004). برخلاف فضای پرینه‌ای سطحی که منطقه‌ای بسته است، فضای پرینه‌ای عمقی، از بالا در امتداد حفره لگن قرار می‌گیرد (Corton, 2005). فضای عمقی حاوی عناصر ذیل است: بخش‌هایی از پیشابراه و واژن، بخش‌های خاصی از شاخه‌های شریان پودندال داخلی و عضلات مجموعه اسفنکتر ادراری - تناسلی مخطط را تشکیل می‌دهند (تصویر ۲-۶).

مجرای ادرار. طول مجرای ادرار در خانم‌ها ۳-۴ cm است و از داخل تریگون مثانه شروع می‌شود. دو سوم تحتانی مجرا با دیواره قدامی واژن یکی می‌شود. اپی‌تلیوم پوشاننده مجرا در قسمت بالا ترانزیشنال و در قسمت پایین به صورت سنگفرشی مطابق غیر کراتینه‌ای است. دیواره‌های مجرا از دو لایه عضله صاف تشکیل شده که لایه داخلی آن طولی و لایه خارجی حلقوی می‌باشد. این لایه به نوبه خود با لایه حلقوی از عضله مخطط که اسفنکتر مجرا یا رابدواسفنکتر را تشکیل می‌دهد، احاطه شده است (تصویر ۲-۶). تقریباً در محل اتصال یک سوم تحتانی و وسط مجرای ادرار و درست بالا و در عمق غشای پرینه‌ال، دو عضله مخطط نواری شکل به نام اسفنکتر اورتروواژینال و فشارنده مجرا وجود دارند. این عضلات به همراه اسفنکتر مجرا، مجموعه اسفنکتر عضلانی ادراری تناسلی^۲ را تشکیل می‌دهد. این مجموعه تون دائمی دارد و انقباض رفلکس اضطراری را جهت کنترل مداوم ادرار ایجاد می‌کند.

در قسمت دیستال سطح غشای پرینه‌ال، دیواره‌های مجرا از

1- Compressor Urethrae

2- Striated urogenital sphincter



تصویر ۲-۶. فضای عمقی مثلث قدامی پرینه. ساختمان‌های واقع در سمت راست تصویر را می‌توان پس از برداشتن غشای پرینه‌ای مشاهده کرد. ساختمان‌هایی که به جسم پرینه‌ای متصل هستند نیز نشان داده شده‌اند که عبارتند از: عضلات بولبو اسپونژیوزوس، پرینه‌ای عرضی سطحی، اسفنکتر خارجی مقعد، و پوپورینتالیس و نیز غشای پرینه‌ای.

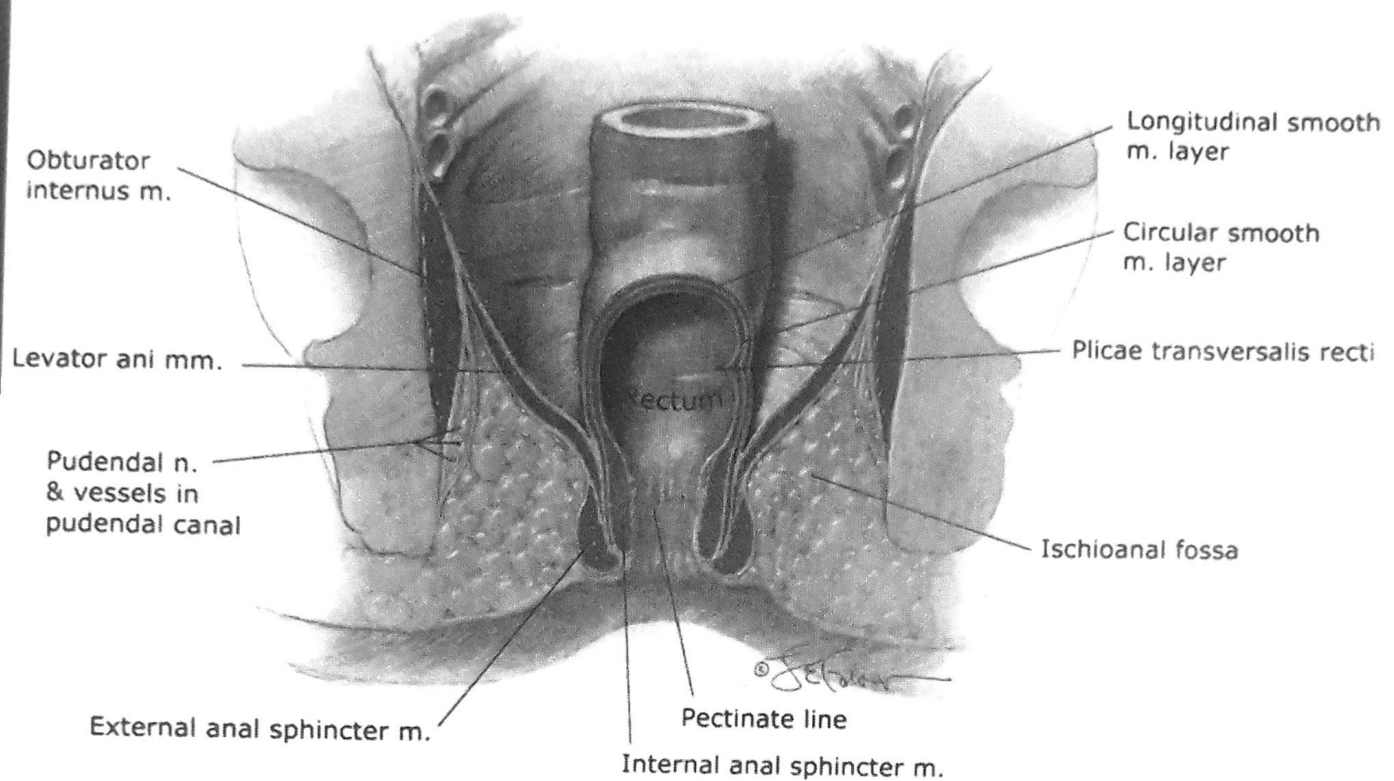
مثلث خلفی

دیگر این حفره عبارت‌اند از فاسیای عضله اوبتوراتور داخلی و توبروزیته ایسکیال در سمت جانبی؛ کانال مقعدی و مجموعه اسفنکتر در سمت تحتانی و داخلی؛ فاسیای تحتانی عضله بالابرنده مقعد که شبیه به سمت پایین دارد در سمت فوقانی و داخلی؛ عضله گلوئتوس ماکسیموس و رباط ساکروتوبروس در سمت خلف؛ و کناره تحتانی مثلث قدامی در سمت قدام.

چربی موجود در هر حفره، سبب حمایت اعضای اطراف شده و در عین حال، امکان اتساع رکتوم در حین اجابت مزاج و کشیدگی واژن در حین وضع حمل را فراهم می‌آورد. به لحاظ بالینی، آسیب وارد بر عروق موجود در مثلث خلفی می‌تواند سبب تشکیل هماتوم در حفره ایسکیوآنال شود، و ممکن است تجمعات بزرگی نیز در این فضاهایی که به سهولت قابل اتساع هستند، تشکیل گردد. به علاوه، این دو حفره از سمت پشتی و در پشت

این مثلث شامل حفرات ایسکیوآنال، کانال مقعدی (آنال)، و مجموعه اسفنکتر مقعد است که خود اسفنکتر داخلی مقعد، اسفنکتر خارجی مقعد و عضله پوپورکتالیس را شامل می‌شود. شاخه‌های عصب پودندال و عروق پودندال داخلی نیز در این مثلث یافت می‌شوند.

حفرات ایسکیوآنال. این دو فضای گوه‌ای - شکل مملو از چربی که حفرات ایسکیورکتال نیز نامیده می‌شوند، در هر دو طرف کانال مقعدی (آنال) یافت شده و بخش عمده مثلث خلفی را تشکیل می‌دهند (تصویر ۲-۷). قاعده سطحی هر حفره را پوست تشکیل داده، و رأس عمقی آن نیز از اتصال عضله بالابرنده مقعد و عضله اوبتوراتور داخلی پدید می‌آید. کناره‌های



تصویر ۲-۷. کانال مقعدی (آنال) و حفره ایسکیوآنال.

مخاطی بسیار پُر عروق موسوم به بالشتک‌های مقعدی، به بسته شدن کامل کانال و حفظ اختیار مدفوع در هنگام نزدیک شدن به یکدیگر کمک می‌کنند. افزایش حجم رحم، زور زدن بیش از حد، و مدفوع سفت، سبب ایجاد فشار فزاینده‌ای می‌شوند که سرانجام موجب دژنراسیون و در نتیجه شُل شدن قاعده بافت همبند حمایت‌کننده این بالشتک می‌شود. این بالشتک‌ها سپس به داخل و به سمت پایین کانال مقعدی برآمده می‌شوند. این امر سبب احتقان وریدی در داخل بالشتک‌ها می‌شود که امروزه هموروئید (بواسیر) نامیده می‌شوند. استاز وریدی سبب ایجاد التهاب، خورده شدن اپی‌تلیوم بالشتک، و سپس خونریزی می‌شود.

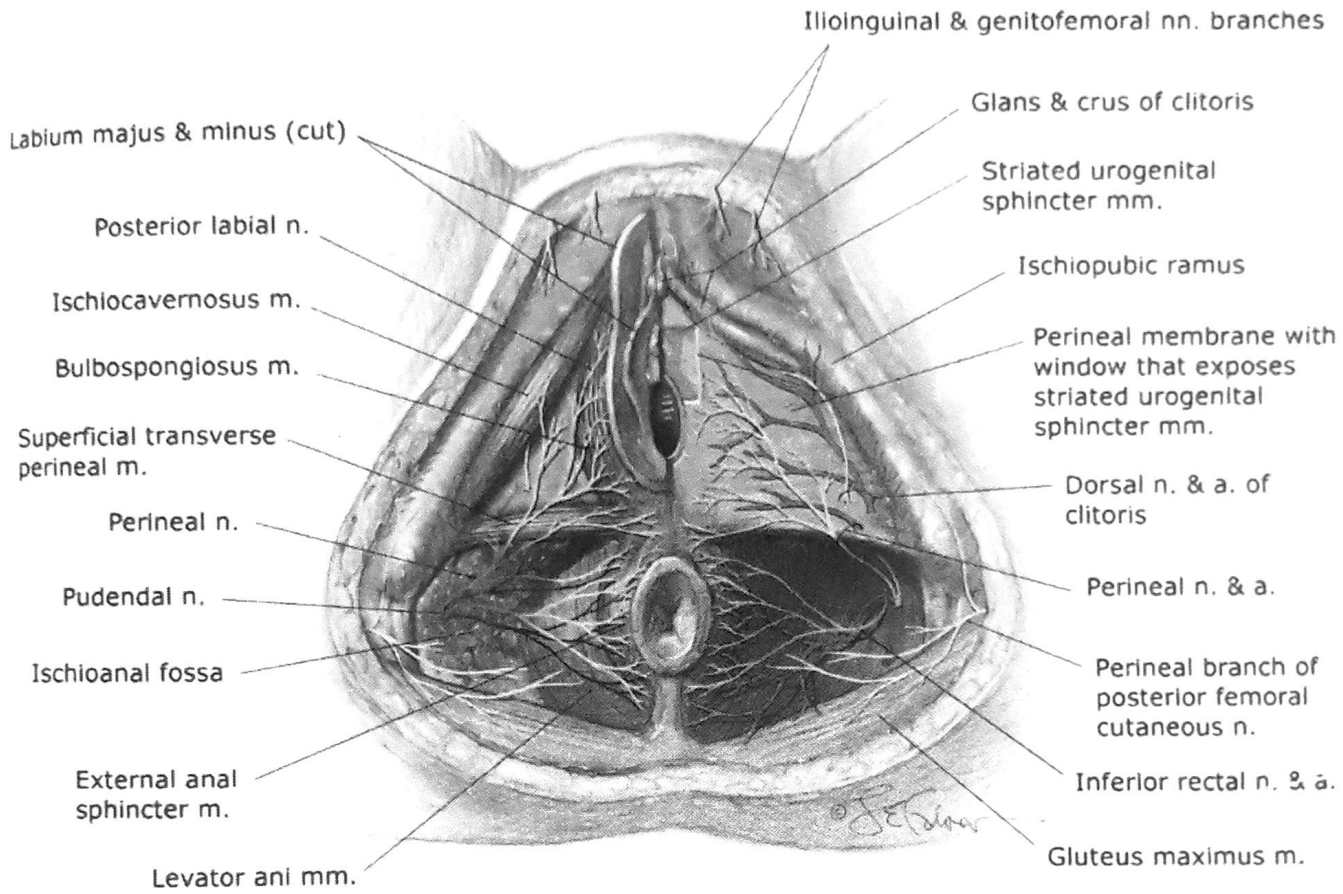
هموروئیدهای خارجی همان‌هایی هستند که از سمت دیستال خط دندانه‌ای نشأت می‌گیرند، و توسط اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق پوشیده شده و اعصاب حسی خود را از عصب رکتال تحتانی دریافت می‌کنند. بدین ترتیب، درد و توده قابل لمس، شکایات معمول بیماران مبتلا هستند. به دنبال بهبود، برآمدگی هموروئیدی ممکن است باقی بماند و از بافت فیبروتیک و پوست باقی‌مانده مقعد تشکیل می‌یابد. در نقطه مقابل، هموروئیدهای داخلی همان‌هایی هستند که در بالای خط

کانال مقعدی، با یکدیگر مرتبط هستند. این امر به ویژه حایز اهمیت است، زیرا هماتوم یا عفونت ناشی از اپی‌زیوتومی می‌تواند از یک حفره به حفره دیگر گسترش یابد.

کانال مقعدی (آنال). کانال مقعدی که همان ادامه رکتوم از سمت دیستال است، از سطح اتصال عضله بالابرنده مقعد به رکتوم آغاز شده و به پوست مقعد ختم می‌شود. در این طول ۴-۵ سانتی‌متری، مخاط در بالاترین بخش از اپی‌تلیوم استوانه‌ای تشکیل شده، ولی در خط دندانه‌ای، اپی‌تلیوم سنگفرشی مطابق ساده آغاز شده و تا لبه مقعد ادامه می‌یابد. در اینجا، کراتین و ضمایم پوستی به اپی‌تلیوم مطابق می‌پیوندند.

کانال مقعدی دارای چندین لایه بافتی است (تصویر ۲-۷). لایه‌های درونی شامل مخاط مقعد، اسفنکتر داخلی مقعد، و فضای بین اسفنکتری است که شامل ادامه لایه عضلات صاف طولی رکتوم می‌باشد. لایه بیرونی شامل عضله پوبورکتالیس به عنوان بخش سری و اسفنکتر خارجی مقعد به عنوان بخش دومی است.

در داخل کانال مقعدی، سه شبکه شریانی - وریدی زیر



تصویر ۸-۲. عصب و عروق پودندال.

مقعدی در حالت استراحت را برای حفظ اختیار مدفوع تأمین کرده و قبل از اجابت مزاج، شل می‌شود. طول IAS معادل ۳ تا ۴ سانتی‌متر بوده، و در لبه دیستال خود، به اندازه ۱ تا ۲ سانتی‌متر با اسفنکتر خارجی هم‌پوشانی دارد (DeLancey, ۱۹۹۷). بخش دیستال که این هم‌پوشانی خاتمه می‌یابد و شیار بین اسفنکتری نامیده می‌شود، در هنگام معاینه با انگشت قابل لمس است.

در نقطه مقابل، اسفنکتر خارجی مقعد (EAS) یک حلقه عضلانی مخطط است که از سمت قدام به جسم پریئیتال متصل شده و از سمت خلف، از طریق رباط آنوکوکسیژئال به استخوان دنبالچه (کوکسیکس) وصل می‌شود. EAS، برای کمک به حفظ اختیار مدفوع، انقباضی پیوسته را در حالت استراحت ایجاد می‌کند، و در هنگامی که حفظ اختیار مدفوع در معرض تهدید قرار می‌گیرد، فشار مضاعفی را اعمال می‌کند، ولی در هنگام اجابت مزاج، شل می‌شود. خونرسانی اسفنکتر خارجی توسط شریان رکتال تحتانی صورت می‌پذیرد که خود شاخه‌ای از شریان

دندانه‌ای تشکیل می‌شوند و توسط مخاط آنورکتال فاقد حس پوشانده می‌شوند. این هموروئیدها ممکن است بیرون‌زدگی پیدا کرده یا خونریزی کنند، ولی به ندرت دردناک می‌شوند، مگر آنکه دچار نکروز یا ترومبوز شوند.

مجموعه اسفنکتر مقعدی. دو اسفنکتر، کانال مقعدی را احاطه می‌کنند تا حفظ اختیار مدفوع را امکان‌پذیر سازند، عبارت‌اند از اسفنکترهای خارجی و داخلی مقعد. هر دو اسفنکتر، در نزدیکی واژن قرار داشته، و در حین وضع حمل واژینال ممکن است یکی از آنها یا هر دوی آنها پاره شوند. اسفنکتر داخلی مقعد (IAS) در واقع ادامه لایه عضلانی صاف حلقوی رکتوم در سمت دیستال است، و عمدتاً رشته‌های عصبی پاراسمپاتیک را دریافت می‌کند که از میان اعصاب احشایی لگنی عبور می‌کنند. خونرسانی این اسفنکتر در امتداد طول آن، توسط شریان‌های رکتال فوقانی، میانی، و تحتانی صورت می‌گیرد. IAS، بخش عمده فشار کانال

عضلات مثلث پرینه‌ای قدامی عصب‌رسانی می‌کنند. شاخهٔ رکتال تحتانی، از حفرهٔ ایسکیوآنال عبور کرده و به اسفنکتر خارجی مقعد، مخاط مقعد، و پوست اطراف مقعد عصب می‌دهد (Mahakkanukrauh, ۲۰۰۵). بخش عمدهٔ خونرسانی پرینه از طریق شریان پودندال داخلی تأمین می‌شود، و شاخه‌های آن نیز با شاخه‌های عصب پودندال متناظر هستند.

اندام‌های تناسلی داخلی

رحم

رحم غیرباردار در حفره لگنی، بین مثانه در قدام و رکتوم در خلف قرار گرفته است. تقریباً تمامی دیواره خلفی رحم توسط سروز یا صفاق احشایی پوشیده شده است (تصویر ۹-۲) که بخش تحتانی آن، مرز قدامی کولودوساک رکتومی - رحمی یا بن‌بست دوگلاس را می‌سازد. تنها بخش فوقانی از دیوارهٔ قدامی رحم به این صورت پوشیده می‌شود. صفاق در این ناحیه به روی گنبد مثانه برگشته و بن‌بست مثانه‌ای - رحمی را می‌سازد. بخش تحتانی آن، توسط لایه سست و مشخصی از بافت همبند، به دیواره خلفی مثانه چسبیده است. این ناحیه، فضای مثانه‌ای - رحمی خوانده می‌شود. در جریان زایمان سزارین، صفاق موجود بر روی بن‌بست مثانه‌ای - رحمی بریده شده و جراح وارد فضای مثانه‌ای - رحمی می‌گردد. با ایجاد برش در بخش دیستال این فضا، مثانه از روی سگمان تحتانی رحم کنار رفته و امکان هیستروتومی و زایمان فراهم می‌آید (فصل ۳۰).

رحم شبیه یک گلابی پهن و مسطح است و از دو قسمت

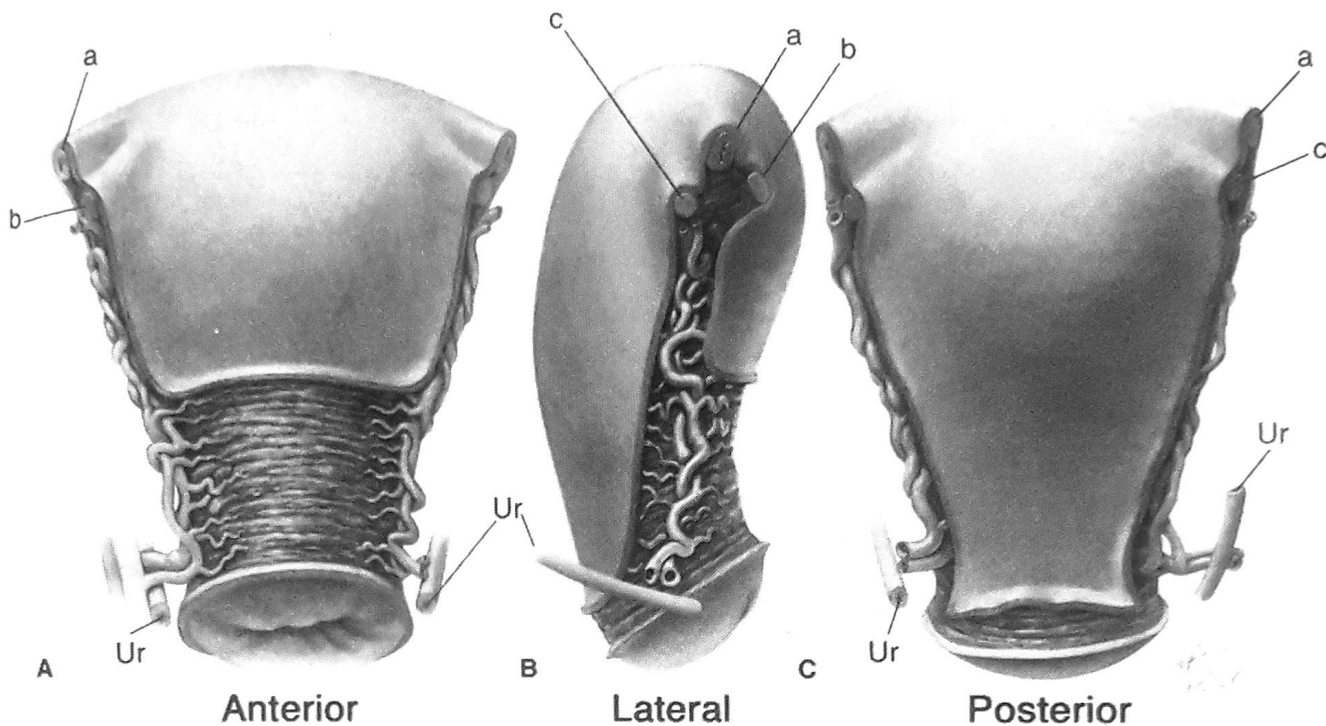
عمده ولی نامساوی تشکیل شده است: یک بخش فوقانی و مثلثی شکل به نام بدنه (body) یا تنه (corpus)؛ و یک بخش تحتانی و استوانه‌ای شکل به نام سرویکس، که به درون واژن برآمده است. ایسموس (isthmus) محل اتصال این دو بخش به یکدیگر است. این بخش اهمیتی ویژه در مامایی دارد، زیرا موجب تشکیل سگمان رحمی تحتانی در طی بارداری می‌شود. لوله‌های فالوپ، از شاخ‌های رحمی (cornua) در محل اتصال حاشیه‌های فوقانی و جانبی رحم، منشأ می‌گیرند. رباط‌های گرد و

پودندال داخلی است. عصب‌رسانی آن نیز توسط رشته‌های حرکتی سوماتیک شاخهٔ رکتال تحتانی از عصب پودندال انجام می‌شود. به لحاظ بالینی، IAS و EAS ممکن است در حین وضع حمل واژینال و در اثر پارگی درجهٔ سوم و چهارم، درگیر شوند، و جوش خوردن مجدد این حلقه‌ها، برای ترمیم ضایعهٔ ایجاد شده الزامی است (فصل ۲۷).

عصب پودندال

این عصب از شاخه‌های قدامی اعصاب نخاعی S2-4 تشکیل می‌شود و از میان عضلات پیریفرمیس و کوکسیژئوس طی مسیر کرده و در نقطه‌ای واقع در خلف رباط ساکرواسپاینوس و درست در سمت داخل خار ایسکیال، از سوراخ سیاتیک بزرگ خارج می‌شود (۲۰۱۵، Barber؛ Maldonado، ۲۰۰۲). لذا، در هنگام تزریق داروی بی‌حسی موضعی برای بلوک عصب پودندال، خار ایسکیال به عنوان یک نشانهٔ راهنمای قابل شناسایی عمل می‌کند (فصل ۲۵). عصب پودندال سپس در زیر رباط ساکرواسپاینوس و در بالای رباط ساکروتوبروس طی مسیر کرده و مجدداً وارد سوراخ سیاتیک کوچک می‌شود و در امتداد عضلهٔ اوبتوراتور (سُدادی) داخلی طی مسیر می‌کند. عصب پودندال در بالای این عضله، در داخل کانال پودندال قرار می‌گیرد که کانال آلکوک نیز نامیده شده و از تقسیم فاسیای دربرگیرندهٔ عضلهٔ اوبتوراتور داخلی تشکیل می‌شود (Shafik، ۱۹۹۹). به طور کلی، عصب پودندال در هنگام طی مسیر در پشت رباط ساکرواسپاینوس و در داخل کانال پودندال، نسبتاً ثابت است. به همین دلیل، می‌تواند در معرض خطر آسیب ناشی از کشیدگی در حین جابجا شدن کف لگن به سمت پایین در حین زایمان قرار گیرد (Lien، ۲۰۰۵).

عصب پودندال این کانال را ترک کرده و وارد پرینه می‌شود و به سه شاخهٔ انتهایی تقسیم می‌شود (تصویر ۸-۲). از میان این سه شاخه، عصب پشتی کلیتوریس از بین عضلهٔ ایسکیوکاوردوزوس و غشای پرینه‌ای عبور می‌کند تا گلنس کلیتوریس را عصب‌دهی کند (Ginger، ۲۰۱۱b). عصب پرینه‌ای از بخش سطحی غشای پرینه‌ای عبور می‌کند (Montoya، ۲۰۱۱)، و به شاخه‌های لبیال خلفی و شاخه‌های عضلانی تقسیم می‌شود که به ترتیب به پوست لب‌های فرج و



تصویر ۲-۹. نماهای قدامی (A)، جانبی راست (B) و خلفی (C) از رحم یک زن بالغ. a: لوله فالوپ؛ b: لیگامان گرد؛ c: لیگامان رحمی - تخمدانی؛ Ur: رحم.

متصل شده‌اند. لوله‌های فالوپ دراز می‌شوند، اما تغییری در ظاهر تخمدان‌ها دیده نمی‌شود.

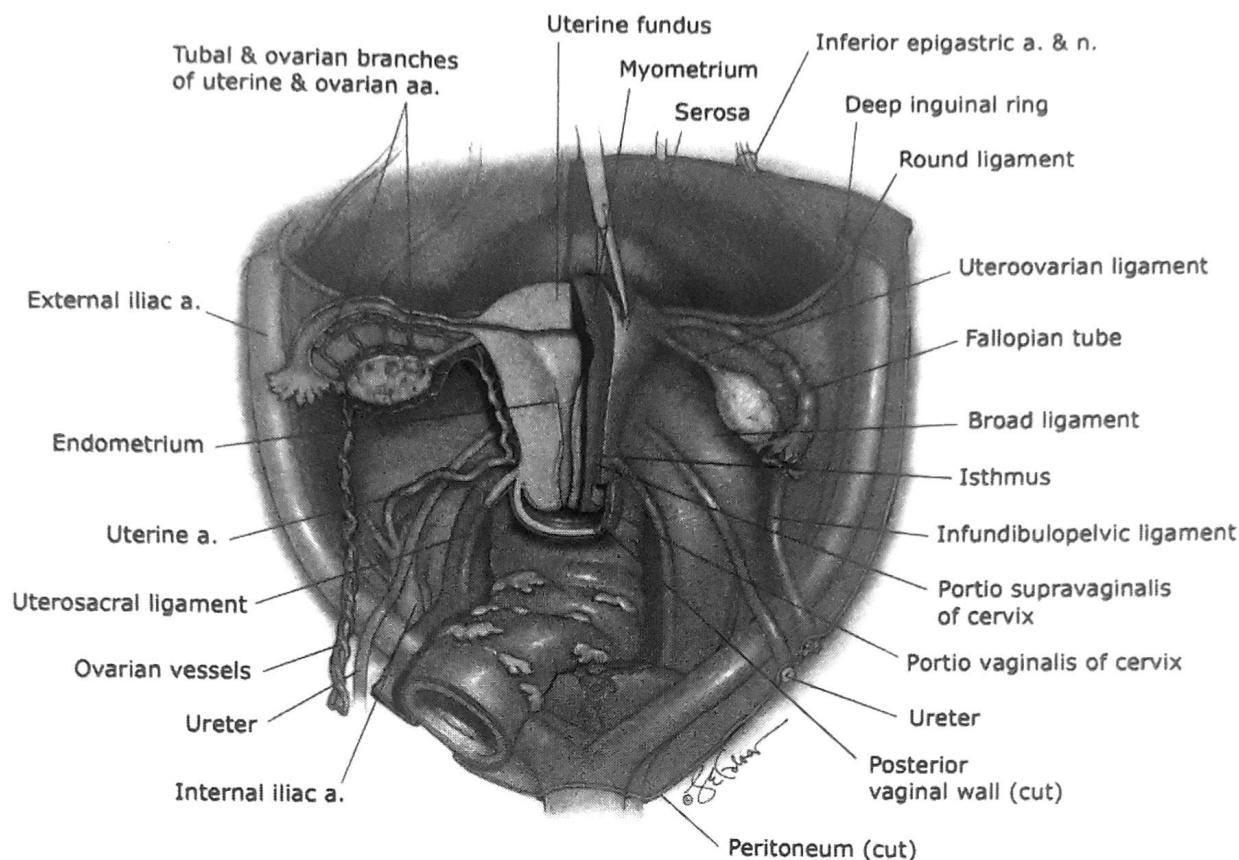
سرویکس

بخشی از رحم که دوکی شکل است و در هر دو انتها کوچک می‌باشد (سوراخ‌های سرویکال داخلی و خارجی) سرویکس می‌باشد. کانال اندوسرویکال از میان سرویکس می‌گذرد و این دو سوراخ را به هم مرتبط می‌کند. سرویکس به واسطه محل اتصال واژن به سطح بیرونی‌اش به دو بخش فوقانی و تحتانی تقسیم می‌شود. در بخش پروگزیمال، مرز فوقانی سرویکس در محل سوراخ داخلی قرار دارد، که مطابق با سطحی است که در آن صفاق روی مثانه چین می‌خورد. قسمت فوقانی سرویکس (بخش سوپراواژینالیس) در بالای محل اتصال واژن به سرویکس قرار دارد (تصویر ۱۰-۲). قسمت دیگر سرویکس، بخش واژینال تحتانی است که بخش واژینال (partio vaginalis) نامیده شده و به داخل واژن برآمده می‌شود.

رحمی - تخمدانی نیز از همین ناحیه منشأ می‌گیرند. سگمان فوقانی محدب، بین دو قسمت اتصالی لوله‌های فالوپ، فوندوس (fundus) نامیده می‌شود.

قسمت بیشتر حجم توده رحمی (ولی نه سرویکس) از عضلات تشکیل شده است. سطوح داخلی دیواره‌های قدامی و خلفی، تقریباً در تماس با یکدیگر قرار دارند و حفره بین آنها تنها از یک شکاف تشکیل شده است. طول رحم زنان نولی‌پار و بزرگسال از ۶cm تا ۸cm متغیر است، که این میزان در زنان مولتی‌پار حدود ۹-۱۰cm می‌باشد. رحم به‌طور متوسط ۶۰ گرم وزن دارد که این میزان در زنان با سابقه زایمان بیشتر است (Langlois، ۱۹۷۰؛ Sheikh azadi، ۲۰۱۰).

بارداری موجب رشد قابل توجه رحمی در اثر هیپرتروفی رشته‌های عضلانی می‌شود. فوندوس رحمی، که قبلاً به شکل محدب به‌صاف شده‌ای بین محل اتصال لوله‌های رحمی وجود داشت، حالتی گنبدی شکل پیدا می‌کند. به علاوه، به نظر می‌رسد که رباط‌های گرد در محل اتصال ثلث میانی و فوقانی رحم، به آن



تصویر ۱۰-۲. آناتومی رحم، ضمام، و سایر اعضای مرتبط.

(eversion)، به سمت بیرون امتداد یافته و روی اکتوسرویکس را می‌پوشاند (فصل ۴).

استرومای سرویکس عمدتاً از کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان‌ها تشکیل شده است، اما واجد مقادیر بسیار اندکی عضله صاف نیز می‌باشد. همانطور که در فصل ۲۱ گفته شد، تغییر ترکیب، مقدار، جهت‌گیری و نحوه آرایش این اجزا، باعث بلوغ سرویکس پیش از آغاز زایمان می‌گردد. در اوایل بارداری، افزایش واسکولاریته استرومای سرویکس در زیر اپی‌تلیوم موجب ایجاد ته رنگ آبی در اکتوسرویکس می‌شود که وجه مشخصه نشانه چادویک^۱ است. ادم سرویکس موجب نرم‌شدگی آن می‌شود که نشانه گودل^۲ نامیده شده، در حالی که نرم شدن ایسم، نشانه هگار^۳ است.

قبل از زایمان، سوراخ خارجی سرویکس، یک ورودی کوچک، منظم و بیضوی است. پس از زایمان (و خصوصاً پس از زایمان واژینال)، این سوراخ به یک شکاف عرضی تبدیل می‌شود که تقسیم شده و لب‌های قدامی و خلفی سرویکس را به وجود می‌آورد. در صورت پارگی عمیق سرویکس طی زایمان یا وضع حمل، این عضو پس از التیام شکلی بدولار، نامنظم، و یا ستاره‌ای شکل پیدا می‌کند (تصویر ۱-۳۶).

بخشی از سرویکس که در سمت خارج سوراخ خارجی قرار دارد، اکتوسرویکس خوانده می‌شود؛ این بخش عمدتاً از اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق غیرکراتینیزه پوشیده شده است. در مقابل، کانال اندوسرویکس توسط لایه‌ای واحد از اپی‌تلیوم استوانه‌ای ترشح کننده مومسین پوشیده شده است. این اپی‌تلیوم به سمت داخل چین خورده و یک سری نواحی شیار مانند یا "غده" را تشکیل می‌دهد. در جریان بارداری، به طور شایع اپی‌تلیوم اندوسرویکس طی فرایندی فیزیولوژیک به نام "وارونه‌شدن"

1- Chadwick
3- Hegar

2- Goodell

میومتر و آندومتر

بخش عمده رحم از میومتر تشکیل یافته که در واقع دسته‌های عضله صاف است که توسط بافت همبندی حاوی الیاف الاستیک فراوان، به یکدیگر متصل شده‌اند. رشته‌های درهم تنیده میومتر، عروق میومتر را احاطه کرده و منقبض می‌شوند تا این عروق را تحت فشار قرار دهند. این آناتومی نقشی اساسی در برقراری هموستاز در محل جفت در طول مرحله سوم زایمان دارد.

تعداد رشته‌های عضلانی میومتر بر حسب محل، متفاوت است (Schwalm, ۱۹۶۶). هرچه به سمت دمی نزدیک می‌شویم، این تعداد به طور فزاینده‌ای کاهش می‌یابد، به نحوی که در سرویکس، عضلات تنها ۱۰ درصد از توده بافتی را تشکیل می‌دهند. در دیواره داخلی تنه رحم، میزان عضله به نسبت بیشتر از میزان آن در لایه‌های خارجی است؛ و در دیواره‌های قدامی و خلفی، میزان عضله بیش از میزان آن در دیواره‌های جانبی است. در حین بارداری، میومتر فوقانی دست‌خوش هیپرتروفی قابل ملاحظه‌ای می‌شود، ولی هیچ‌گونه تغییر چشمگیری در محتوای عضلانی سرویکس رخ نمی‌دهد.

حفره رحم توسط آندومتر مفروش می‌شود که خود شامل اپی‌تلیوم رویی، غدد فرورونده به داخل اپی‌تلیوم، و استرومای عروقی و حمایت‌کننده است. همان‌طور که در فصل ۵ شرح داده خواهد شد، ماهیت آندومتر در سرتاسر چرخه قاعدگی بسیار متغیر است. این لایه به دو لایه عملکردی (که در حین قاعدگی دچار ریزش می‌شود) و لایه قاعده‌ای (که پس از هر دوره قاعدگی، نقش بازسازی لایه عملکردی را برعهده دارد) تقسیم می‌شود. حین بارداری، آندومتر دسیدوا گفته می‌شود و دچار تغییرات هورمونی واضحی می‌شود.

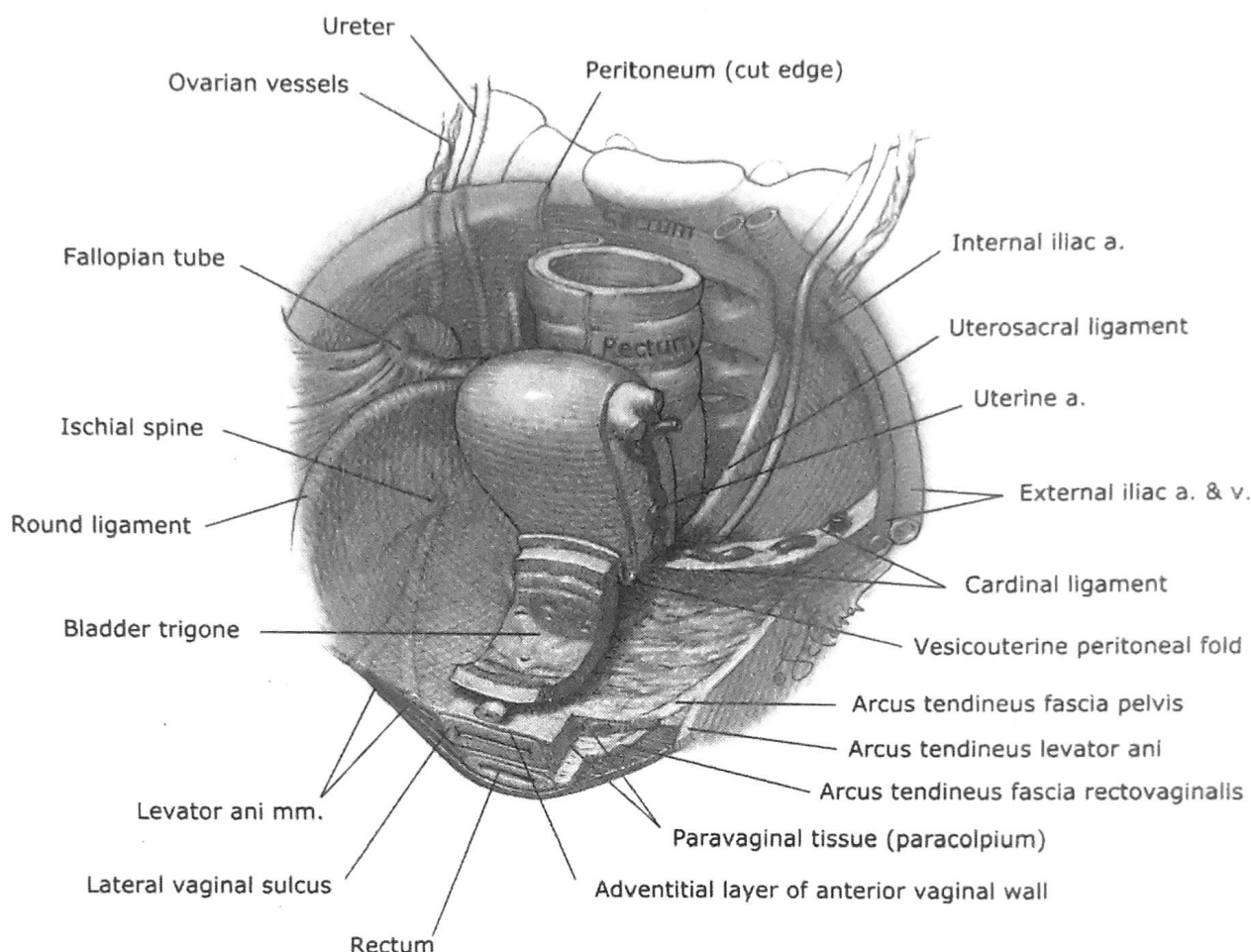
رباط‌ها

چندین رباط وجود دارند که از سطح رحمی به طرف دیواره‌های جانبی لگن امتداد می‌یابند و شامل رباط‌های گرد، پهن، کاردینال، و رحمی - خاجی (یوتروساکرال) هستند (تصاویر ۱۰-۲ و ۱۱-۲). علیرغم نامگذاری آنها رباط‌های گرد و پهن برخلاف رباط‌های کاردینال و رحمی - خاجی هیچ‌گونه حمایتی برای رحم ایجاد

نمی‌کنند. رباط گرد از نقطه‌ای که تا حدی پایین‌تر از منشأ لوله‌های فالوپ و در سمت قدامی آن قرار دارد، نشأت می‌گیرد. این محل قرارگیری به لحاظ بالینی، می‌تواند به شناسایی لوله فالوپ در حین عقیم‌سازی پس از زایمان کمک کند. این نکته هنگامی حائز اهمیت است که چسبندگی‌های لگن، سبب محدود شدن حرکت لوله و در نتیجه محدود شدن قابلیت مشاهده فیمبریا قبل از بستن لوله شده باشند. هر رباط گرد، به سمت خارج و پایین امتداد یافته و وارد کانال اینگوینال شده، از آن عبور کرده، و به بخش فوقانی لب بزرگ فرج ختم می‌شود. شریان سامپسون که از شاخه‌های شریان رحمی است، در داخل این رباط طی مسیر می‌کند. قطر رباط گرد در زنان غیرباردار، ۳ تا ۵ میلی‌متر است و از دسته‌های عضلانی صاف تشکیل یافته که توسط دیواره‌هایی از بافت فیروز از یکدیگر جدا می‌شوند (Mahran, ۱۹۶۵). در حین بارداری، این رباط‌ها دست‌خوش هیپرتروفی قابل ملاحظه‌ای شده و هم طول و هم قطر آنها به میزان چشم‌گیری افزایش می‌یابد.

رباط‌های پهن، دو ساختمان بال - مانند هستند که از لبه‌های رحمی جانبی تا دیواره‌های جانبی لگن امتداد دارند. هر رباط پهن شامل چینی از صفاق است که برگ‌های قدامی و خلفی نامیده می‌شوند. در تشکیل لیگامان پهن این صفاق، روی ساختمان‌هایی که از هر شاخ رحم جدا می‌شوند را می‌پوشاند. صفاقی که بر روی لوله فالوپ قرار می‌گیرد، مزوسالپنکس نامیده شده، صفاق واقع در اطراف رباط گرد نیز مزوترس نام دارد، و صفاق واقع بر روی رباط تخمدانی نیز مزوواورین نامیده می‌شود. صفاقی که از زیر انتهای فیمبریة لوله فالوپ به سمت دیواره لگن امتداد دارد، رباط اینفاندیبولوپلوئیک یا رباط (اویزان‌کننده تخمدان) را تشکیل می‌دهد. این رباط، حاوی اعصاب و عروق تخمدانی است، و در حین بارداری، این عروق و به ویژه شبکه‌های وریدی، به شدت متسع می‌شوند. به طور اخص، قطر پایک عروقی تخمدان از ۰/۹ سانتی‌متر به ۲/۶ سانتی‌متر در هنگام ترم می‌رسد (Hodgkinson, ۱۹۵۳).

رباط کاردینال - که رباط سرویکال عرضی یا رباط مکنروت نیز نامیده می‌شود - از سمت داخل، با اتصالی محکم به رحم و



تصویر ۲-۱۱. احشای لگنی و بافت همبندی حمایت کننده آنها.

سمت جانبی رحم به کار می‌رود که در داخل رباط پهن قرار دارند. بافت‌های پاراسرویکال، بافت‌های مجاور به سرویکس هستند، در حالی که پاراکولپ، بافت واقع در سمت جانبی دیواره‌های واژن است.

بخش فوقانی واژن چسبیده است. رباط کاردینال همان قاعده ضخیم رباط پهن است. به همین دلیل، در طی سزارین هیستریکتومی، گیره‌ها و بخیه Sturdy برای بستن و انتقال آن لازم است.

هر رباط رحمی - خاجی از اتصال خلفی - جانبی به بخش فوق مهیلی (سوپراواژینال) سرویکس نشأت گرفته و با اندکی تفاوت در بین افراد مختلف، به فاسیای واقع بر روی استخوان خاجی متصل می‌شود (Ramanah، ۲۰۱۲؛ Umek، ۲۰۰۴). این رباط‌ها از بافت همبند، دسته‌های کوچکی از عروق و اعصاب، و مختصری عضله صاف تشکیل یافته‌اند. این رباط‌ها که توسط صفاق پوشانده شده‌اند، کناره‌های جانبی بن‌بست داگلاس را تشکیل می‌دهند.

واژه پارامتر برای توصیف بافت‌های همبند مجاور و واقع در

■ خونرسانی لگن

در دوران بارداری، عروق رحم (که عمدتاً از شریان‌های رحمی و تخمدانی تأمین می‌شوند) به شدت دستخوش هیپرتروفی می‌گردند (تصویر ۲-۱۰ را ببینید). شریان رحمی، که از شاخه‌های اصلی شریان ایلینک داخلی است، و قبلاً شریان هیپوگاستریک نامیده می‌شد، وارد قاعده رباط پهن شده و مسیر خود را از سمت داخل، به کناره رحم طی می‌کند. شریان رحمی در فاصله تقریبی ۲ سانتی‌متر در سمت جانبی سرویکس، از روی

عبور از ناف تخمدان، چندین شاخه نیز از طریق مزوسالپنکس می‌دهد که خونرسانی لوله‌های فالوپ را تأمین می‌کند. مع‌هذا، ساقه اصلی آن، کل طول رباط پهن را طی کرده و به مسیر خود به سمت شاخ رحم ادامه می‌دهد؛ و در اینجا، با شاخه تخمدانی شریان رحمی آناستوموز برقرار می‌کند. این خونرسانی دوگانه رحم، در صورت بستن شریان ایللیاک داخلی یا رحمی به منظور کنترل خونریزی پس از زایمان، نوعی ذخیره عروقی را جهت پیشگیری از ایسکمی رحم پدید می‌آورد.

وریدهای رحمی با شریان‌های هم‌نام خود همراه هستند. بدین ترتیب، وریدهای قوسی به یکدیگر می‌پیوندند تا ورید رحمی را تشکیل دهند؛ ورید رحمی نیز به داخل ورید ایللیاک داخلی و سپس به داخل ورید ایللیاک مشترک تخلیه می‌شود. بخشی از خون بخش فوقانی رحم، تخمدان، و بخش فوقانی رباط پهن، توسط چندین ورید جمع‌آوری می‌شود. این وریدها در داخل رباط پهن، شبکه پیچک‌وار (پمپینی فرم) را تشکیل می‌دهند که به داخل ورید تخمدانی ختم می‌شود. از اینجا، ورید تخمدانی سمت راست به داخل ورید اجوف، ولی ورید تخمدانی سمت چپ به داخل ورید کلیوی سمت چپ تخلیه می‌شود.

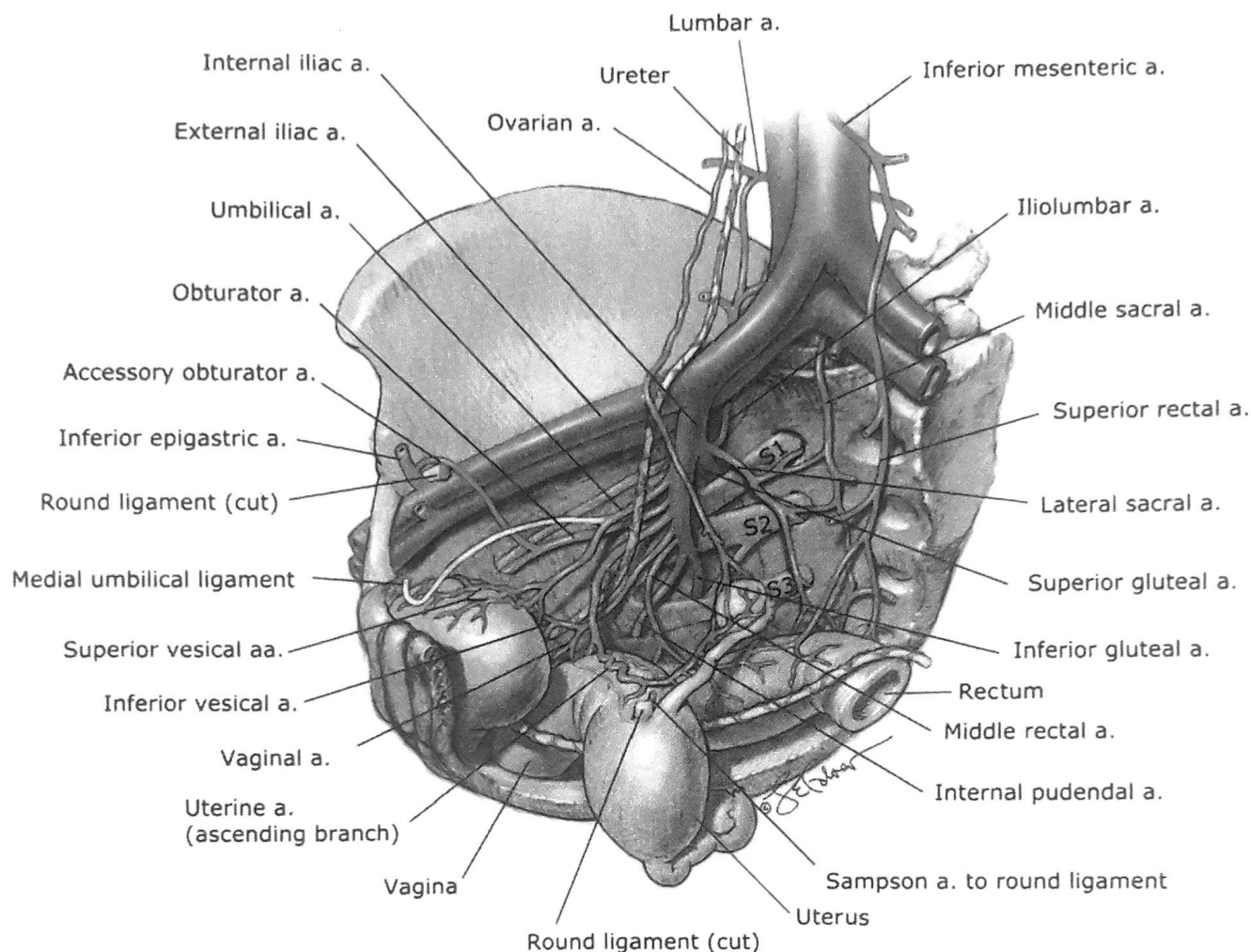
خونرسانی لگن، عمدتاً از طریق شاخه‌های شریان ایللیاک داخلی تأمین می‌شود (تصویر ۱۲-۲). این شاخه‌ها به شاخه‌های قدامی و خلفی تقسیم شده، و شاخه‌های بعدی به شدت در بین افراد مختلف، متغیر هستند. شاخه قدامی، خونرسانی اعضای لگنی و پرینه را برعهده داشته و شامل شریان‌های گلوئیتال تحتانی، پودندال داخلی، رکتال میانی، واژینال، رحمی و اوبتوراتور و نیز شریان ناف و ادامه آن به نام شریان مثانه‌ای فوقانی است. شاخه‌های خلفی به سمت باسن و ران گسترش یافته و شامل شریان‌های گلوئیتال فوقانی، خاجی جانبی، و ایلیولومبار هستند. به همین دلیل، بسیاری از جراحان در هنگام بستن شریان ایللیاک داخلی، از انجام لیگاسیون در سمت دیستال شاخه خلفی حمایت می‌کنند تا مبادا خونرسانی نواحی مشروب شده توسط این شاخه، دچار اختلال شود (Bleich, ۲۰۰۷).

حالب عبور می‌کند. این مجاورت، از اهمیت چشم‌گیری در جراحی برخوردار است، زیرا در حین انجام هیستروکتومی (یعنی هنگام کلامپ کردن و بستن عروق) ممکن است دچار آسیب شده و یا بسته شود.

هنگامی که شریان رحمی به بخش سوپراواژینال سرویکس رسید، تقسیم می‌شود. شریان کوچک‌تر که سرویکوواژینال نام دارد، خون بخش تحتانی سرویکس و بخش فوقانی واژن را تأمین می‌کند. شاخه اصلی، به ناگهان به سمت بالا برگشته و به صورت یک رگ بسیار پُریچ و خم که لبه جانبی رحم را طی می‌کند، امتداد می‌یابد. یک شاخه نسبتاً بزرگ نیز وارد بخش فوقانی سرویکس شده، در حالی که شاخه‌های متعدد دیگر، به داخل تنه رحم نفوذ می‌کنند تا شریان‌های قوسی را تشکیل دهند. این شریان‌ها، با طی مسیر در داخل میومتر و درست در زیر سطح سروزی، این عضو را احاطه می‌کنند. این عروق از هر دو سمت، در خط وسط رحم با یکدیگر آناستوموز برقرار می‌کنند. شاخه‌های شعاعی نیز با زوایایی قائمه، از شریان‌های قوسی منشأ می‌گیرند و به سمت داخل و از میان میومتر طی مسیر کرده، وارد آندومتر / سیدوا می‌شوند، و در آنجا شاخه شاخه می‌شوند تا به شریان‌های قاعده‌ای یا شریان‌های مارپیچی تبدیل شوند. شریان‌های مارپیچی، خونرسانی به لایه عملکردی را برعهده دارند. شریان‌های قاعده‌ای که شریان‌های مستقیم نیز نامیده می‌شوند، تنها به داخل لایه قاعده‌ای گسترش می‌یابند.

در مسیر روبه بالای شریان رحمی، شاخه سامپسون از این شریان برای رباط گرد جدا می‌شود. شریان رحمی اصلی درست قبل از رسیدن به لوله فالوپ، به سه شاخه انتهایی تقسیم می‌شود. شاخه تخمدانی شریان رحمی، با شاخه انتهایی شریان تخمدانی آناستوموز برقرار می‌کند؛ شاخه لوله‌ای، از میان مزوسالپنکس طی مسیر کرده و به بخشی از لوله فالوپ خونرسانی می‌کند؛ و شاخه فوندال نیز به داخل فوقانی‌ترین بخش رحم نفوذ می‌کند.

خونرسانی رحم هم از طریق شریان رحمی و هم از طریق شریان تخمدانی انجام می‌گیرد (تصویر ۱۰-۲). این شریان شاخه مستقیم آنورت بوده و از طریق رباط اینفاندیبولوپلوپیک وارد رباط پهن می‌شود؛ و در ناف تخمدان، به شاخه‌های کوچک‌تری تقسیم می‌شود که وارد تخمدان می‌شوند. شریان تخمدانی در حین



تصویر ۱۲-۲. شریان‌های لگنی.

■ لنفاتیک‌های لگن

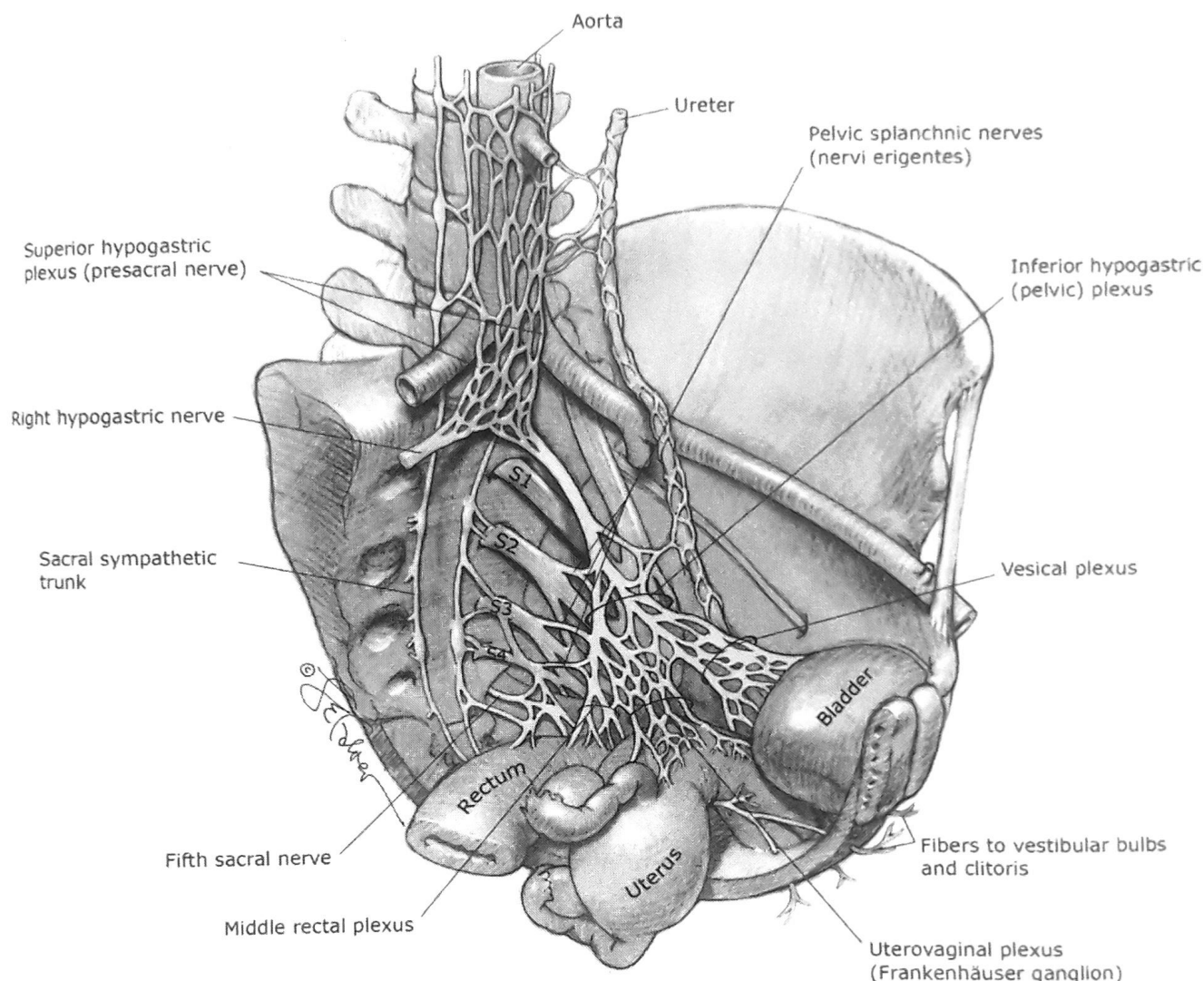
عروق لنفاوی جسم رحمی، به دو دسته از گره‌های لنفاوی می‌ریزند. یک گروه از عروق، به گره‌های لنفاوی ایلپاک داخلی می‌ریزند. گروه دیگر، پس از پیوستن به برخی از عروق لنفاوی تخمدانی به گره‌های لنفاوی اطراف آئورت می‌ریزند. عروق لنفاوی سرویکس عمدتاً به گره‌های لنفاوی ایلپاک داخلی، که نزدیک محل دو شاخه شدن عروق ایلپاک مشترک قرار دارند، تخلیه می‌شوند.

■ عصب‌رسانی لگن

به طور خلاصه، دستگاه عصبی محیطی به یک شاخه سوماتیک

(که عصب‌رسانی به عضلات اسکلتی را برعهده دارد) و یک شاخه اتونوم (که عصب‌رسانی عضلات صاف، عضله قلبی، و غدد را برعهده دارد) تقسیم می‌شود. عصب‌رسانی احشای لگنی، عمدتاً اتونوم است. بخش اتونوم نیز به نوبه خود به اجزای سمپاتیک و پاراسمپاتیک تقسیم می‌شود.

عصب‌رسانی سمپاتیک به احشای لگنی، با شبکه هیپوگاستریک فوقانی آغاز می‌شود که عصب پره‌ساکرال نیز نامیده می‌شود (تصویر ۱۳-۲). این شبکه که از زیر محل دو شاخه شدن آئورت آغاز شده و در خلف صفاق به سمت پایین گسترش می‌یابد، از رشته‌های سمپاتیک نشأت گرفته از ترازهای نخاعی T₁₀ تا L₂ تشکیل می‌شود. این شبکه هیپوگاستریک



تصویر ۲-۱۳. عصب‌رسانی لگن.

ادغام شدن دو عصب هیپوگاستریک (سمپاتیک) و دو عصب احشایی لگنی (پاراسمپاتیک) سبب تشکیل شبکه هیپوگاستریک تحتانی می‌شود که شبکه لگنی نیز نام دارد. این پلاک خلف صفاقی از عصب‌ها، در تراز S₄ و S₅ قرار می‌گیرد (Spackman, ۲۰۰۷). رشته‌های این شبکه از اینجا، شاخه‌های شریان ایلایک داخلی را تا احشای لگنی مربوطه‌شان همراهی می‌کنند. لذا، شبکه هیپوگاستریک تحتانی به سه شبکه تقسیم می‌شود. شبکه مثانه‌ای، به مثانه عصب‌رسانی می‌کند، و رکتال میانی، به سمت رکتوم می‌رود، در حالی که شبکه رحمی - واژنی، که شبکه Frankenhäuser نیز نامیده می‌شود، به لوله‌های

فوقانی در تراز دماغه استخوان خاجی، به یک عصب هیپوگاستریک راست و یک عصب هیپوگاستریک چپ تقسیم می‌شود که در امتداد دیواره‌های جانبی لگن، به سمت پایین امتداد می‌یابند (Ripperda, ۲۰۱۵).

در نقطه مقابل، عصب‌رسانی پاراسمپاتیک به احشای لگنی، از نورون‌های واقع در ترازهای نخاعی S₂ تا S₄ منشأ می‌گیرد. اکسون‌های آنها به عنوان بخشی از شاخ‌های قدامی اعصاب نخاعی مربوط به همان ترازها خارج می‌شوند. این عصب‌ها در هر طرف با یکدیگر ترکیب شده و اعصاب احشایی لگنی را تشکیل می‌دهند که nervi erigentes نیز نامیده می‌شود.

وجود دارد که اپی‌تلیوم زایای والدیر نام دارد. این اپی‌تلیوم با تراکمی از بافت همبند به نام تونیکا آلبوژینا حمایت می‌شود. کورتکس در زیر این اپی‌تلیوم، شامل اووسیت‌ها و فولیکول‌های در حال نمو است. مدولا، بخش مرکز بوده که از بافت همبند سست تشکیل شده است. در مدولا، تعداد پرشماری شریان و ورید و تعداد اندکی رشته‌های عضلانی صاف وجود دارد.

تخمدان‌ها توسط هر دو نوع عصب سمپاتیک و پاراسمپاتیک عصب‌دهی می‌شوند. اعصاب سمپاتیک عمدتاً از شبکه تخمدانی همراهی‌کننده عروق تخمدانی نشأت گرفته و از شبکه کلیوی منشأ می‌گیرند. سایر اعصاب سمپاتیک از شبکه‌ای نشأت می‌گیرند که شاخه تخمدانی شریان رحمی را احاطه می‌کند. درون‌داد پاراسمپاتیک، از عصب واگ است. رشته‌های آوران حسی، شریان تخمدانی را دنبال کرده و در تراز نخاعی T_{10} وارد می‌شوند.

■ لوله‌های فالوپ

این لوله‌های پریپیچ و خم که اوویداکت نیز نامیده می‌شوند، ۸ تا ۱۴ سانتی‌متر از شاخ‌های رحم امتداد یافته و به لحاظ آناتومیکی، در امتداد طول خود به بخش‌های بینابینی، ایسم، آمپول و اینفاندیبولوم دسته‌بندی می‌شوند (تصویر ۱۴-۲). پروگزیمال‌ترین بخش، ناحیه بینابینی در داخل دیواره عضلانی رحم جای گرفته است. سپس، ایسم باریک ۲ تا ۳ میلی‌متری به رحم متصل شده و به تدریج عریض‌تر شده و سرانجام به آمپول ۵ تا ۸ میلی‌متری که در سمت جانبی قرار گرفته، تبدیل می‌شود. سرانجام، اینفاندیبولوم همان انتهای دیستال فیمبریه (شرابه‌دار) و قیفی - شکل لوله است که به داخل حفره شکمی باز می‌شود. سه بخش آخر خارج رحمی، در لبه فوقانی رباط پهن، توسط مزوسالپنکس پوشانده می‌شوند.

در مقطع عرضی، لوله فالوپ خارج رحمی دارای مزوسالپنکس

میوسالپنکس و اندوسالپنکس است. خارجی‌ترین اینها،

مزوسالپنکس است که یک لایه مزوتلیال/تک‌سلولی بوده و به

عنوان صفاق احشایی عمل می‌کند. در میوسالپنکس، عضله صاف

به صورت یک لایه حلقوی داخلی و یک لایه طولی خارجی

آرایش یافته است. بافت عضلانی لوله، به طور پیوسته دستخوش

انقباضات موزون می‌شود که سرعت آن برحسب تغییرات هورمونی

فالوپ پروگزیمال، رحم و بخش فوقانی واژن می‌رسد. شاخه‌های شبکه هیپوگاستریک تحتانی در امتداد واژن و حالب، به پرینه نیز می‌رسند تا عصب‌رسانی کلیتوریس و بولب‌های وستیبولار را تأمین کنند (Montoya, ۲۰۱۱). از میان این شاخه‌ها، شبکه رحمی - واژنی از گانگلیون‌هایی با اندازه متغیر، ولی به طور اخص از یک صفحه بزرگ گانگلیونی تشکیل شده است که در هر دو طرف سرویکس و در نزدیکی رباط‌های رحمی - خاجی و کاردینال قرار دارد (Ramanah, ۲۰۱۲).

اکثر رشته‌های حس آوران رحم، از طریق شبکه هیپوگاستریک تحتانی صعود کرده و از طریق اعصاب نخاعی T_{10} تا L_1 وارد نخاع می‌شوند. این اعصاب، محرک‌های دردناک انقباضات را به سیستم عصبی مرکزی منتقل می‌کنند. اعصاب حسی سرویکس و بخش فوقانی کانال زایمان، عمدتاً از طریق اعصاب احشایی لگنی، به اعصاب خاجی دوم و سوم و چهارم می‌رسند. اعصاب بخش تحتانی کانال زایمان، عمدتاً از طریق عصب پودندال طی مسیر می‌کنند. در بلوک‌های بی‌حسی مورد استفاده در زایمان و وضع حمل، این سطح عصب‌دهی مورد هدف قرار می‌گیرند.

■ تخمدان‌ها

در دیواره‌های جانبی لگن، هر تخمدان معمولاً در حفره تخمدانی والدیر، در حد فاصل بین عروق ایلیاک خارجی و داخلی که نسبت به یکدیگر دارای حالت واگرا هستند، قرار دارد. طول آنها در جریان سال‌های باروری، ۲/۵ تا ۵ سانتی‌متر، عرض آنها ۱/۵ تا ۳ سانتی‌متر، و ضخامت آنها ۰/۶ تا ۱/۵ سانتی‌متر متغیر است.

رباط تخمدانی که رباط تخمدانی رحمی نیز گفته می‌شود، از بخش جانبی و خلفی فوقانی رحم و درست در زیر محل اتصال لوله فالوپ منشأ گرفته، و تا قطب رحمی تخمدان امتداد می‌یابد. این رباط معمولاً چند سانتی‌متر طول داشته و ۳ تا ۴ میلی‌متر قطر دارد، و از عضله و بافت همبند تشکیل یافته و توسط صفاق - مزووارיום - پوشیده می‌شود. خون‌رسانی طریق همین مزووارיום دو لایه که وارد ناف تخمدان می‌شود، انجام می‌گیرد.

تخمدان شامل کورتکس خارجی و مدولای داخلی است. در زنان جوان، کورتکس صاف بوده، دارای سطحی به رنگ سفید مات است و بر روی سطح آن، یک لایه واحد از اپی‌تلیوم مکعبی

دوره‌ای تخمدان، متغیر است.

مخاط لوله یا آندوسالپنکس، یک اپی‌تلیوم استوانه‌ای واحد است که از سلول‌های ترش‌حی و مژک‌دار واقع بر روی لامینا پروپریای نه‌چندان متراکم تشکیل یافته است؛ و در تماس نزدیک با میوسالپنکس زیرین خود قرار دارد. که این منجر می‌شود به آسانی توسط تروفوبلاست‌های نابجا مورد تهاجم قرار گیرد. مخاط، به صورت چین‌های طولی آرایش یافته است که به سمت فیمبریا، به تدریج پیچیده‌تر و پیچیده‌تر می‌شوند. در آمپول، مجرا تقریباً به طور کامل توسط مخاط شاخه شاخه‌ای اشغال شده است. جریان ایجاد شده توسط مژک‌های لوله، به نحوی است که جهت جریان، به سمت حفره رحمی است. پژوهشگران معتقداند حرکات دودی لوله که توسط انقباض لایه عضلانی و مژک‌ها ایجاد می‌شوند، عامل مهمی در انتقال تخمک باشد (Croxatto, ۲۰۰۲).

لوله‌ها غنی از بافت ارتجاعی، عروق خونی، و عروق لنفاتیک هستند. عصب‌رسانی سمپاتیک لوله‌ها، برخلاف عصب‌رسانی پاراسمپاتیک آنها، گسترده است. بخشی از این عصب‌رسانی، از شبکه تخمدانی و بخشی از آن از شبکه رحمی - واژنی نشأت می‌گیرد. رشته‌های آوران حسی، تا ترازهای T10 نخاعی صعود می‌کنند.

ساختمان‌های دستگاه ادراری تحتانی

■ مثانه

مثانه در قسمت قدام بر روی سطح داخلی استخوان‌های پوبیس و سپس با شیب رو به پایین این استخوان بر روی دیواره قدامی شکم قرار می‌گیرد. در قسمت خلف، بر روی واژن و سرویکس قرار دارد. مثانه به دو قسمت گنبد و قاعده تقسیم می‌شود که قاعده تقریباً در سطح منافذ حالب‌ها قرار دارد. گنبد مثانه دیواره نازکی داشته و قابلیت اتساع‌پذیری دارد در حالی که قاعده آن ضخیم‌تر است و حین پر شدن کمتر اتساع پیدا می‌کند. مثلث وزیکال بر روی قاعده مثانه قرار گرفته و محتوی منافذ حالب‌ها و مثاتوس ادراری داخلی می‌باشد. مجرای ادرار، در این مثاتوس شروع شده و سپس در طول قاعده مثانه در کمتر از یک سانتی‌متر ادامه مسیر می‌یابد.

این ناحیه که در آن مجرای ادرار از قاعده مثانه عبور می‌کند به نام گردن مثانه می‌باشد.

دیواره مثانه از دستجات ضخیم عضلات صاف که به نام عضله دترسور شناخته می‌شوند تشکیل شده است. این عضلات به بخش پروگزیمال مجرای ادرار کشیده می‌شوند. لایه زیر مخاطی بین این عضله دترسور و مخاط قرار می‌گیرد. مخاط مثانه از اپی‌تلیوم ترانزیشنال و لامینا پروپریای زیر آن تشکیل شده است.

خون‌رسانی مثانه از شریان‌های مثانه‌ای فوقانی است که شاخه‌های بخش باز شریان نافی هستند و از شریان‌های مثانه‌ای میانی و تحتانی هستند که در صورت وجود اغلب از شریان‌های واژینال یا پورندال داخلی منشأ می‌گیرند (تصویر ۱۲-۲). عصبدهی مثانه از شبکه مثانه‌ای است که جزئی از شبکه هیپرگاستریک تحتانی می‌باشد (تصویر ۱۳-۲).

■ حالب

به محض ورود حالب به لگن، حالب از بالای محل دو شاخه شدن شریان ایلیاک مشترک عبور کرده و درست از قسمت داخل عروق تخمدانی می‌گذرد (تصویر ۱۰-۲). با ورود حالب به لگن، در قسمت داخلی شاخه‌های ایلیاک داخلی و قدامی خارجی رباط‌های رحمی خاجی قرار می‌گیرد. سپس حالب تقریباً ۱-۲ cm از قسمت خارجی سرویکس از خلال رباط کاردینال عبور می‌کند. نزدیک سطح ایسم رحمی، از زیر شریان رحمی گذشته و به صورت قدامی داخلی به سوی قاعده مثانه می‌رود. در این مسیر نزدیک یک سوم فوقانی دیواره قدامی واژن است (Rahn, ۲۰۰۷). در نهایت، به صورت مایل تقریباً ۱/۵ cm قبل از محل باز شدن دهانه حالب وارد مثانه می‌شود.

حالب لگنی از عروقی که عبور می‌کند خون‌رسانی می‌شود که شامل ایلیاک مشترک، ایلیاک داخلی، رحمی و عروق مثانه‌ای فوقانی می‌باشند. مسیر حالب سمت داخل این عروق است و بنابراین خون‌رسانی آن از منابع خارجی حالب تأمین می‌شود و این نکته در حین جداسازی حالب بسیار اهمیت دارد. آناتوموزهای عروقی در غلاف بافت همبند احاطه کننده حالب، شبکه عروقی طولی را تشکیل می‌دهند.



تصویر ۲-۱۴. لوله فالوپ زن بزرگسال همراه با تصاویری از سطح مقطع ساختمان ظاهری آن در چندین بخش مختلف: (A) ایسم، (B) آمبول، و (C) اینفاندیبولوم. در زیر این تصاویر، عکس‌هایی از مقاطع بافت‌شناختی مربوطه آنها دیده می‌شوند.

رابط قوسی پوبیس (arcuate ligament of the pubis) نامیده می‌شود. در خلف، استخوان‌های پلویک توسط مفاصل بین ساکروم و بخش ایلیاک استخوان‌های بی‌نام به هم می‌چسبند تا مفاصل ساکروایلیاک را ایجاد نمایند.

این مفاصل به طور کلی دارای میزان تحرک مشخصی می‌باشند. در طول بارداری، شل شدن قابل توجهی در زمان ترم در مفاصل لگنی مشاهده می‌شود، که ناشی از حرکات لغزشی مفصل ساکروایلیاک به سمت بالا می‌باشد. این جابجایی، که در وضعیت لیتوتومی خلفی در بالاترین میزان خود است، می‌تواند قطر خروجی لگن را ۱/۵-۲ cm برای زایمان افزایش دهد (Borell، ۱۹۵۷). تحرک مفصل ساکروایلیاک، دلیل احتمالی این امر است که مانور مک‌رابرت^۱ اغلب در آزادسازی یک شانه گیرافتاده در سخت‌زایی شانه موفق است

1- cul-de-sac of Douglas

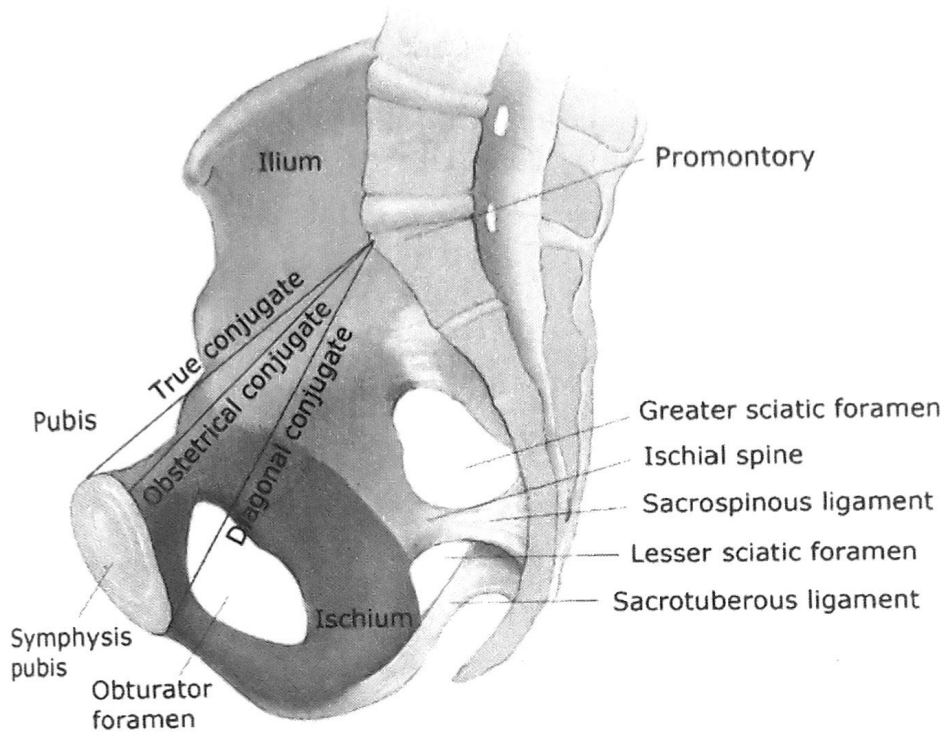
آناتومی عضلانی - اسکلتی لگن

■ لگن استخوانی

لگن از ۴ استخوان تشکیل شده است: استخوان خاجی (sacrum)، دنبالچه (coccyx) و دو استخوان بی‌نام (innominate). هر استخوان بی‌نام از جوش خوردن استخوان‌های ایلیوم، ایسکیوم و پوبیس به یکدیگر ساخته شده است (تصویر ۲-۱۵). استخوان‌های بی‌نام از طریق سن‌کندروزهای ساکروایلیاک به ساکروم، و در محل سمفیز پوبیس، به یکدیگر چسبیده‌اند.

■ مفاصل لگنی

استخوان‌های پلویک در قدام توسط سمفیز پوبیس به هم می‌پیوندند. این ساختمان از غضروف فیروز و رباط‌های پوبیک فوقانی و تحتانی تشکیل می‌شود؛ رباط پوبیک تحتانی، اغلب



تصویر ۱۵-۲. استخوان بی‌نام از پوبیس (قهوه‌ای رنگ)، ایسکیوم (قرمز) و ایلیم (آبی) تشکیل شده است. از سه قطر قدامی خلفی ورودی لگن، تنها کونژوگه دیاگونال از نظر بالینی قابل اندازه‌گیری است. کونژوگه مهم از نظر مامایی با کم کردن ۱/۵cm از کونژوگه دیاگونال به دست می‌آید.

- (فصل ۲۷). این تغییرات همچنین به موفقیت موقعیت نیمه چمباتمه جهت تسریع مرحله دوم زایمان نیز نسبت داده شده است (Gardosi, ۱۹۸۹). این موقعیت موجب افزایش قطر بین خاری و قطر خروجی لگن می‌شود (Russell, ۱۹۶۹, ۱۹۸۲).
- (۲) صفحه خروجی لگن (تنگه تحتانی)
 (۳) صفحه میانی لگن (کوچکترین بُعد لگنی)
 (۴) صفحه بزرگترین بُعد لگنی (اهمیت مامایی ندارد)

ورودی لگن

ورودی لگن (تنگه فوقانی) صفحه فوقانی لگن حقیقی است. از خلف توسط دماغه و بال‌های ساکروم، از طرفین توسط خط انتهایی و از قدام توسط راموس‌های افقی پوبیس و سمفیز پوبیس محدود می‌شود. در حین زایمان، آنگاژمان سر جنین به صورت عبور قطر بای‌پریتال (بین آهیانه‌ای) از میان این صفحه تعریف می‌شود.

معمولاً ۴ قطر در ورودی لگن تعریف می‌شود: قدامی خلفی، عرضی، و دو قطر مایل. از میان این قطرها، قطرهای قدامی - خلفی متمایزی با استفاده از برخی نشانه‌های اختصاصی، تعریف شده‌اند. در سفالاترین بخش، قطر قدامی - خلفی که کونژوگر

■ صفحات و اقطار لگن

لگن به صورت فرضی به دو جزء کاذب و حقیقی تقسیم می‌شود. لگن کاذب در قسمت بالای خط ترمینالیس قرار دارد و لگن حقیقی در زیر این خط می‌باشد (تصویر ۱۶-۲). لگن کاذب در قسمت خلف از مهره کمری و در قسمت جانبی از حفره ایلیاک تشکیل شده است. در قدام، بخش تحتانی دیواره قدامی شکم قرار دارد.

لگن دارای ۴ صفحه فرضی می‌باشد:

(۱) صفحه ورودی لگن (تنگه فوقانی)

ساکروم قطع می‌کند و حدود ۱۳ سانتی‌متر طول دارد.

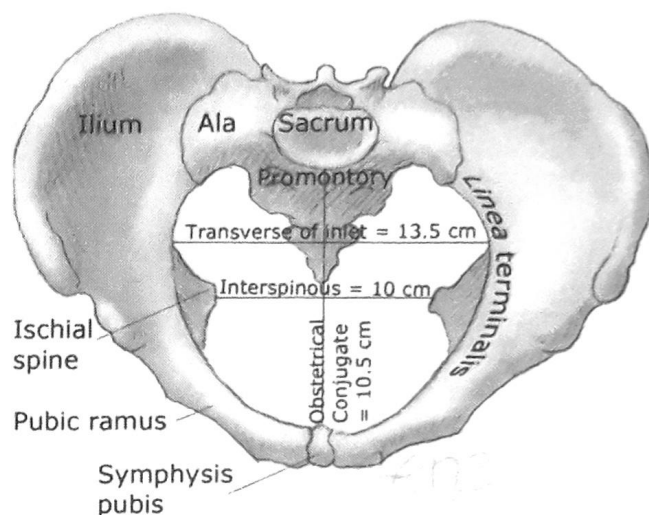
لگن میانی (Midpelvis) و خروجی لگن

لگن میانی در سطح خارهای ایسکیال (صفحه میانی یا صفحه‌ای با کمترین ابعاد لگنی) اندازه‌گیری می‌شود (تصویر ۲-۱۶). در حین زایمان، میزان نزول سر جنین به داخل لگن حقیقی را می‌توان برحسب جایگاه توصیف کرد، و لگن میانی و خارهای ایسکیال، جایگاه صفر را مشخص می‌سازند. قطر بین خاری (interspinous diameter) که حدود ۱۰ cm یا کمی بیشتر است، معمولاً کوچکترین قطر لگن است. قطر قدامی خلفی در سطح خارهای ایسکیال، معمولاً حداقل ۱۱/۵ cm طول دارد.

خروجی لگن از دو ناحیه نسبتاً مثلثی شکل تشکیل شده است که حدود آنها همتای حدود مثلث پرینه‌ای است که پیش از این شرح داده شد. آنها یک قاعده مشترک دارند، که خطی است که بین دو توبروزیته ایسکیال کشیده می‌شود. رأس مثلث خلفی، شامل نوک ساکروم است و دو ضلع جانبی آن را رباط‌های ساکروتوبروس و توبروزیته‌های ایسکیال تشکیل می‌دهند. مثلث قدامی توسط شاخ‌های تحتانی نزولی استخوان‌های پوبیس تشکیل می‌شود. این شاخ‌ها با زاویه ۹۰ تا ۱۰۰ درجه به هم متصل می‌شوند تا قوس مدوری را پدید آورند که سر جنین باید از زیر آن عبور کند. تا هنگامی که بیماری قابل ملاحظه‌ای در استخوان‌های لگن وجود نداشته باشد، خروجی لگن به ندرت مانع از وضع حمل واژینال می‌شود.

■ شکل‌های لگن

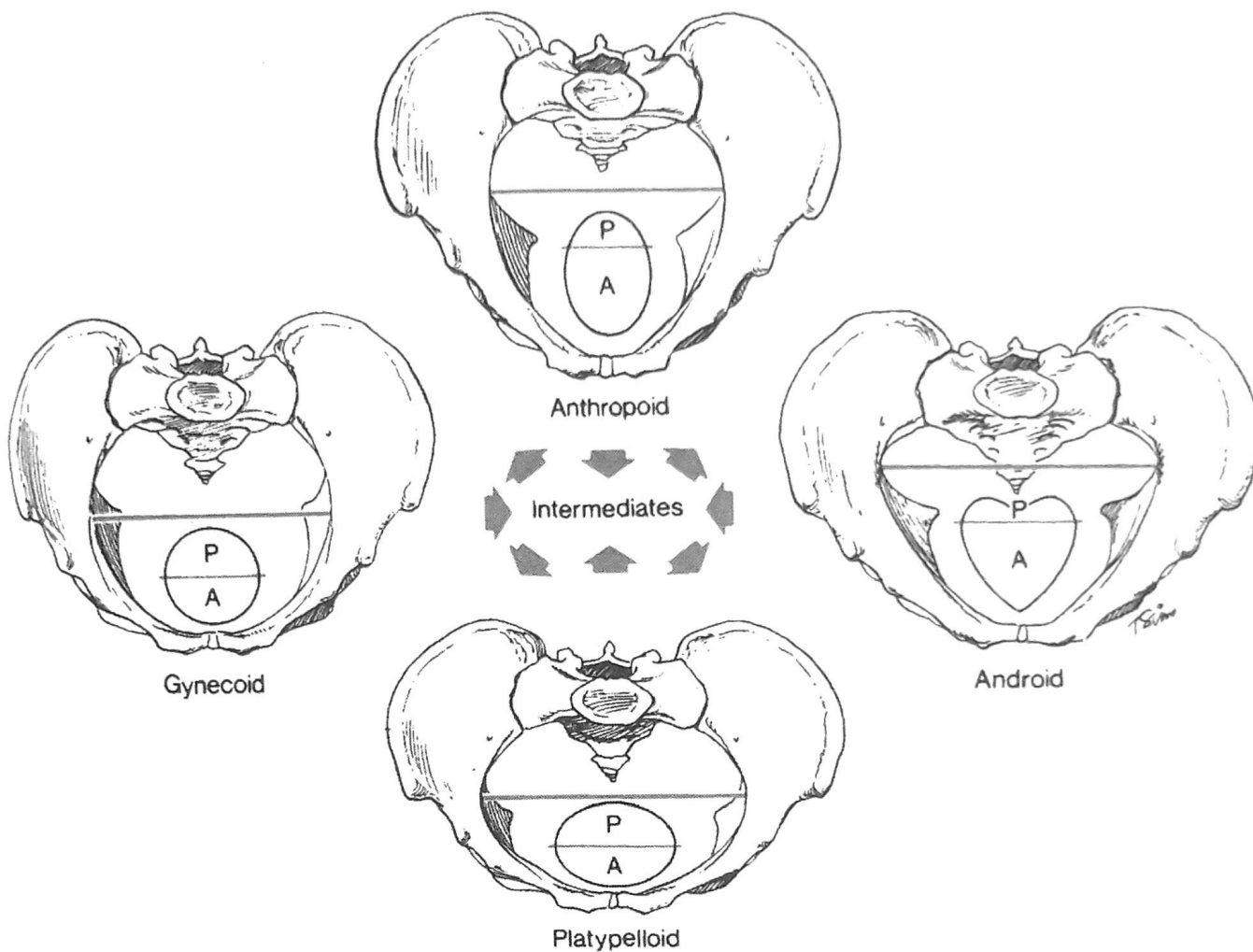
Caldwell و Moloy (۱۹۳۳، ۱۹۳۴) نوعی طبقه‌بندی آناتومیکی برای لگن ایجاد کردند که در حال حاضر نیز کاربرد دارد. طبقه‌بندی فوق براساس شکل لگن استوار است و آشنایی با آن، به پزشک جهت درک بهتر مکانیسم‌های زایمانی کمک می‌کند. طبقه‌بندی Caldwell-Moloy بر اندازه‌گیری بزرگترین قطر عرضی ورودی لگن و تقسیم آن به دو بخش قدامی و خلفی استوار است. این شکل‌ها جهت طبقه‌بندی لگن به شرح زیر مورد استفاده قرار می‌گیرند: ژنیکوئید (gynecoid)، آنتروپوئید (anthropoid)، آندروئید (android)، و پلاتی‌پلوئید



تصویر ۲-۱۶. نمای محوری از لگن طبیعی یک خانم. کونژوگه مامایی مهم از نظر بالینی و قطر عرضی ورودی لگن مشخص شده‌اند. قطر بین خاری لگن میانی نیز مشخص شده است.

حقیقی نامیده می‌شود، از بالاترین لبه سمفیز پوبیس تا دماغه ساکروم امتداد دارد (تصویر ۲-۱۵). قطری که اهمیت مامایی فراوانی دارد، کوتاه‌ترین فاصله بین دماغه ساکروم و سمفیز پوبیس بوده و کونژوگه مامایی (obstetrical conjugate) نامیده می‌شود. اندازه آن در حالت طبیعی، ۱۰ cm یا بیشتر است، ولی متأسفانه، کونژوگه مامایی را نمی‌توان مستقیماً با دست اندازه گرفت. لذا جهت اهداف بالینی، اندازه کونژوگه مامایی به طور غیرمستقیم با کم کردن ۱/۵-۲ cm از کونژوگه دیاگونال محاسبه می‌شود. برای محاسبه کونژوگه دیاگونال، کف دست به سمت خارج قرار می‌گیرد طوری که انگشت اشاره به سمت دماغه ساکروم باشد. فاصله بین نوک انگشت تا نقطه‌ای که پایین‌ترین حد سمفیز پوبیس با قاعده همان انگشت در تماس است، کونژوگه دیاگونال می‌باشد.

قطر عرضی به صورت خطی عمود بر کنژوگه مامایی مشخص می‌شود و نشان‌دهنده بزرگترین فاصله بین خطوط انتهایی در هر طرف می‌باشد (تصویر ۲-۱۶). این خط فرضی معمولاً کنژوگه مامایی را در حدود ۵ سانتی‌متر جلوی دماغه



تصویر ۱۷-۲. چهار نوع اصلی لگن، براساس طبقه‌بندی Caldwell-Moloy. خطی که از پهن‌ترین قطر عرضی می‌گذرد، ورودی لگنی را به بخش‌های خلفی (P) و قدامی (A) تقسیم می‌نماید.

ژنیکوئید در تقریباً نیمی از زنان دیده می‌شود. ژنیکوئید (platypelloid). خصوصیات بخش خلفی، تعیین کننده نوع لگن

منابع

- Barber MD, Bremer RE, Thor KB, et al: Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol* 187:64, 2002
- Beer GM, Schuster A, Seifert B, et al: The normal width of the linea alba in nulliparous women. *Clin Anat* 22(6):706, 2009
- Bleich AT, Rahn DD, Wieslander CK, et al: Posterior division of the internal iliac artery: anatomic variations and clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 197:658.e1, 2007
- Borell U, Fernstrom I: Movements at the sacroiliac joints and their importance to changes in pelvic dimensions during parturition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 36:42, 1957
- Caldwell WE, Moloy HC: Anatomical variations in the female pelvis and their effect in labor with a suggested classification. *Am J Obstet Gynecol* 26:479, 1933
- Caldwell WE, Moloy HC, D'Esopo DA: Further studies on the pelvic architecture. *Am J Obstet Gynecol* 28:482, 1934
- Caldwell WE, Moloy HC, Swenson PC: The use of the roentgen ray in obstetrics, 1. Roentgen pelvimetry and cephalometry; technique of pelviroentgen-

و خصوصیات بخش قدامی، تعیین کننده گرایش لگنی (tendency) می‌باشند. هر دوی این ویژگی‌ها باید مشخص شوند، زیرا اغلب لگن‌ها شکل خاصی ندارند، بلکه مخلوطی از انواع اشکال هستند؛ به عنوان مثال، یک لگن ژنیکوئید با گرایش آندروئید، نشان می‌دهد که لگن خلفی ژنیکوئید است و لگن قدامی، شکلی آندروئید دارد.

با توجه به شکل چهار نوع لگن اصلی در تصویر ۱۷-۲، فوراً در می‌یابیم که لگن ژنیکوئید برای زایمان اکثر جنین‌ها مناسب است. Caldwell و همکاران (۱۹۳۹) گزارش نمودند که لگن

- ography. *AJR* 41:305, 1939
- Corton MM: Anatomy. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al (eds): Williams Gynecology, 3rd ed. New York, McGraw-Hill Education, 2016
- Corton MM: Anatomy of the pelvis: how the pelvis is built for support. *Clin Obstet Gynecol* 48:611, 2005
- Croxatto HB: Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 4(2):160, 2002
- DeLancey JO, Togli MR, Perucchini D: Internal and external anal sphincter anatomy as it relates to midline obstetric lacerations. *Obstet Gynecol* 90:924, 1997
- DeLancey JOL, Kearney R, Chou Q, et al: The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 101:46, 2003
- Dietz HP, Simpson JM: Levator trauma is associated with pelvic organ prolapse. *BJOG* 115(8):979, 2008
- Fusco P, Scimia P, Paladini G, et al: Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: A systematic review. *Minerva Anestesiol* 81(2):195, 2015
- Gardosi J, Hutson N, Lynch CB: Randomised, controlled trial of squatting in the second stage of labour. *Lancet* 2:74, 1989
- Ginger VA, Cold CJ, Yang CC: Structure and innervation of the labia minora: more than minor skin folds. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 17(4):180, 2011a
- Ginger VA, Cold CJ, Yang CC: Surgical anatomy of the dorsal nerve of the clitoris. *Neurourol Urodyn* 30(3):412, 2011b
- Hawkins JL: Anesthesia for the pregnant woman. In Yeomans ER, Hoffman BL, Gilstrap LC III, et al: Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics, 3rd ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017
- Hodgkinson CP: Physiology of the ovarian veins during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1(1):26, 1953
- Kearney R, Sawhney R, DeLancey JO: Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. *Obstet Gynecol* 104:168, 2004
- Kim SO, Oh KJ, Lee HS, et al: Expression of aquaporin water channels in the vagina in premenopausal women. *J Sex Med* 8(7):1925, 2011
- Langlois PL: The size of the normal uterus. *J Reprod Med* 4:220, 1970
- Larson KA, Yousuf A, Lewicky-Gaupp C, et al: Perineal body anatomy in living women: 3-dimensional analysis using thin-slice magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 203(5):494.e15, 2010
- Lien KC, Morgan DM, Delancey JO, et al: Pudendal nerve stretch during vaginal birth: a 3D computer simulation. *Am J Obstet Gynecol* 192(5):1669, 2005
- Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, et al: Female genital appearance: "normality" unfolds. *BJOG* 112(5):643, 2005
- Loukas M, Myers C, Shah R, et al: Arcuate line of the rectus sheath: clinical approach. *Anat Sci Int* 83(3):140, 2008
- Mahakkanukrauh P, Surin P, Vaidhayakarn P: Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. *Clin Anat* 18:200, 2005
- Mahran M: The microscopic anatomy of the round ligament. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 72:614, 1965
- Maldonado PA, Chin K, Garcia AA, et al: Anatomic variations of pudendal nerve within pelvis and pudendal canal: clinical applications. *Am J Obstet Gynecol* 213(5):727, 2015
- Mei W, Jin C, Feng L, et al: Bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block combined with ilioinguinal-iliohypogastric nerve block for cesarean delivery anesthesia. *Anesth Analg* 113(1):134, 2011
- Mirilas P, Skandalakis JE: Urogenital diaphragm: an erroneous concept casting its shadow over the sphincter urethrae and deep perineal space. *J Am Coll Surg* 198:279, 2004
- Montoya TI, Calver L, Carrick KS, et al: Anatomic relationships of the pudendal nerve branches. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):504.e1, 2011
- Rahn DD, Bleich AT, Wai CY, et al: Anatomic relationships of the distal third of the pelvic ureter, trigone, and urethra in unembalmed female cadavers. *Am J Obstet Gynecol* 197(6):668.e1, 2007
- Rahn DD, Phelan JN, Roshanravan SM, et al: Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 202(3):234.e1, 2010
- Ramanah R, Berger MB, Parratte BM, et al: Anatomy and histology of apical support: a literature review concerning cardinal and uterosacral ligaments. *Int Urogynecol J* 23(11):1483, 2012
- Ripperda CM, Jackson LA, Phelan JN, et al: Anatomic relationships of the pelvic autonomic nervous system in female cadavers: clinical applications to pelvic surgery. Oral presentation at AUGS Annual Scientific Meeting, 13-17 October, 2015
- Russell JG: Moulding of the pelvic outlet. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76:817, 1969
- Russell JG: The rationale of primitive delivery positions. *BJOG* 89:712, 1982
- Santoro GA, Shobeiri SA, Petros PP, et al: Perineal body anatomy seen by three-dimensional endovaginal ultrasound of asymptomatic nulliparae. *Colorectal Dis* 18(4):400, 2016
- Schober J, Aardma N, Mayoglou L, et al: Terminal innervation of female genitalia, cutaneous sensory receptors of the epithelium of the labia minora. *Clin Anat* 28(3):392, 2015
- Schwalm H, Dubrausky V: The structure of the musculature of the human uterus—muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 94:391, 1966
- Schwertner-Tiepelmann N, Thakar R, Sultan AH, et al: Obstetric levator ani muscle injuries: current status. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(4):372, 2012
- Shafik A, Doss SH: Pudendal canal: surgical anatomy and clinical implications. *Am Surg* 65:176, 1999
- Shafik A, Sibai OE, Shafik AA, et al: A novel concept for the surgical anatomy of the perineal body. *Dis Colon Rectum* 50(12):2120, 2007
- Sheikhazadi A, Sadr SS, Ghadyani MH, et al: Study of the normal internal organ weights in Tehran's population. *J Forensic Leg Med* 17(2):78, 2010
- Spackman R, Wrigley B, Roberts A, et al: The inferior hypogastric plexus: a different view. *J Obstet Gynaecol* 27(2):130, 2007
- Tawfik MM, Mohamed YM, Elbadrawi RE, et al: Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 124(4):1291, 2017
- Tolcher MC, Nitsche JF, Arendt KW, et al: Spontaneous rectus sheath hematoma pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 65(8):517, 2010
- Unek WH, Morgan DM, Ashton-Miller JA, et al: Quantitative analysis of uterosacral ligament origin and insertion points by magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 103:447, 2004
- Verkauf BS, Von Thron J, O'Brien WF: Clitoral size in normal women. *Obstet Gynecol* 80(1):41, 1992
- Wai C, Bhatia K, Clegg J: Rectus sheath haematoma: a rare cause of abdominal pain in pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 24(2):194, 2015
- Weber AM, Walters MD: Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol* 89:311, 1997
- Weidner AC, Jamison MG, Branham V, et al: Neuropathic injury to the levator ani occurs in 1 in 4 primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 195:1851, 2006
- Whiteside JL, Barber MD: Iliioinguinal/iliohypogastric neurectomy for management of intractable right lower quadrant pain after cesarean section: a case report. *J Reprod Med* 50(11):857, 2005
- Whiteside JL, Barber MD, Walters MD, et al: Anatomy of ilioinguinal and iliohypogastric nerves in relation to trocar placement and low transverse incisions. *Am J Obstet Gynecol* 189:1574, 2003
- Wilkinson EJ, Massoll NA: Benign diseases of the vulva. In Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed. New York, Springer, 2011, p 3
- Wolfson A, Lee AJ, Wong RP, et al: Bilateral multi-injection iliohypogastric-ilioinguinal nerve block in conjunction with neuraxial morphine is superior to neuraxial morphine alone for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 24(4):298, 2012

فصل ۳

ناهنجاری‌های ادراری - تناسلی مادرزادی



یا زایمان زودرس شود. بنابراین، دانستن تکامل سیستم ادراری تناسلی ضرورت دارد.

■ رویان‌شناسی دستگاه ادراری

در حد فاصل بین هفته‌های سوم و پنجم بارداری، یک پرامدگی از مزودرم بینابینی در هر طرف بدن جنین - که ستیغ ادراری تناسلی نام دارد - به تدریج تکامل یافته و به دستگاه ادراری - تناسلی تبدیل می‌شود. این ستیغ به نوبه خود تقسیم شده و به ستیغ گنادی یا تناسلی (که به تخمدان تبدیل خواهد شد) و ستیغ نفروژنیک تبدیل می‌شود (شکل ۱-۳). ستیغ نفروژنیک به مزونفروز (کلیه مزونفریک) و یک جفت مجرای مزونفریک که مجرای ولف نیز گفته می‌شوند تبدیل شده و به کلواک متصل می‌شود.

دستگاه ادراری ابتدایی، از مزونفروز و مجاری مزونفریک تکامل می‌یابد (تصویر ۲-۳). به یاد دارید که تکامل دستگاه کلیوی، شامل گذر مستوالی از مراحل پرونفریک و مزونفریک و رسیدن به دستگاه متانفریک دایمی است. در حد فاصل بین هفته‌های چهارم و پنجم، هر مجرای مزونفریک، یک جوانه حالب را پدید می‌آورد، که در جهت سری و به سمت مزونفروز مربوطه خود رشد می‌کند (تصویر ۲-۳). هر جوانه به دنبال طویل شدن، تمایز متانفروز را سبب می‌شود به نوبه خود به کلیه نهایی تبدیل خواهد شد (تصویر ۲-۳). هر مزونفروز نزدیکی انتهایی سه ماهه اول تحلیل رفته و در غیاب تستوسترون، مجاری مزونفریک نیز به همین ترتیب تحلیل می‌روند.

کلواک به صورت یک منفذ مشترک برای دستگاه‌های

تکامل دستگاه ادراری - تناسلی

تمایز جنسی

اختلالات تکامل جنسی

ناهنجاری‌های مثانه و پرینه

ناهنجاری‌های مولرین

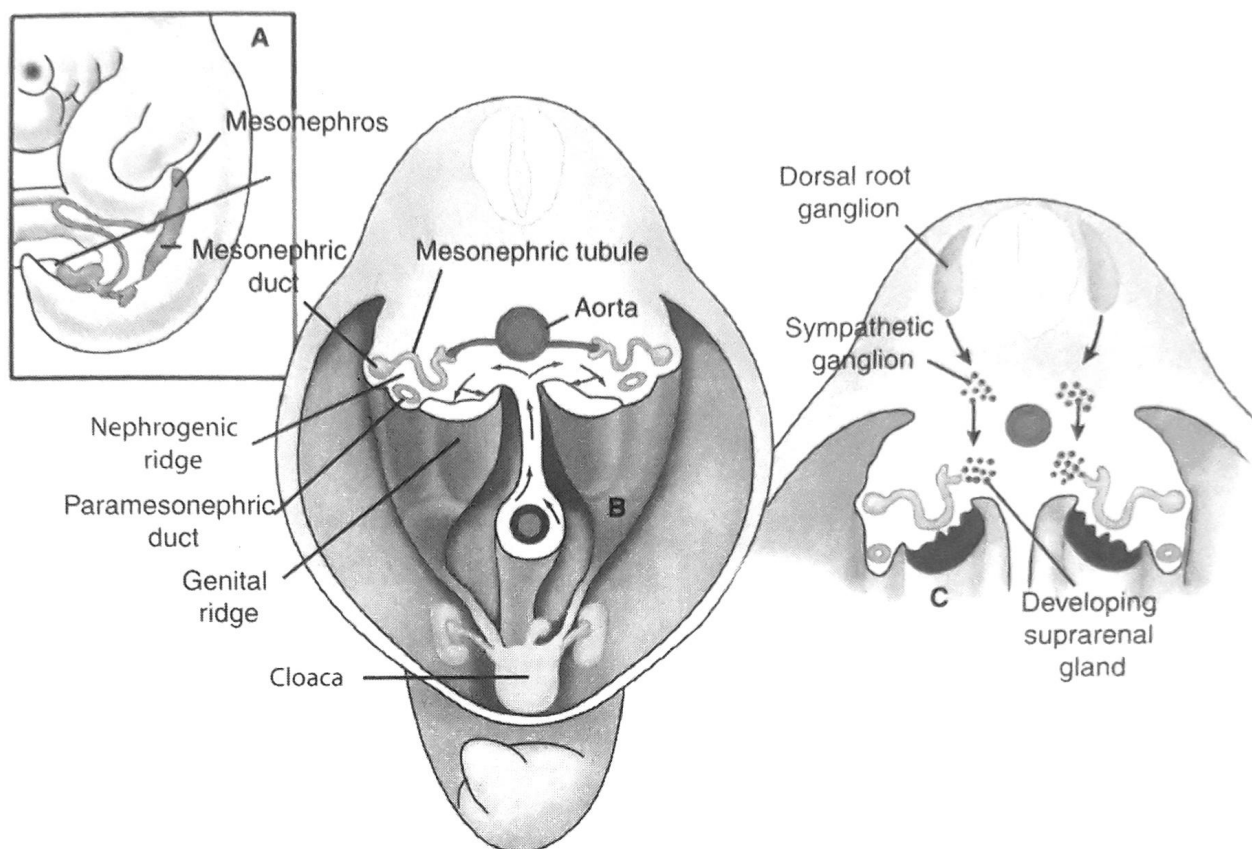
فلکسیون رحمی

اختلال در تکامل یا اتصال یک یا هر دو مجرای مولرین می‌تواند منجر به ایجاد ناهنجاری‌هایی شود که گاهی اهمیت مامایی پیدا می‌کنند. بارداری می‌تواند با هیچ کدام از این ناهنجاری‌ها همراه نباشد، تخمک از تخمدان رها می‌شود، بدون هیچ مانع جدی به سمت اسپرم رفته و ترکیب بین آنها برقرار می‌شود.

J. Whittidge Williams (۱۹۰۳)

تکامل دستگاه ادراری - تناسلی

در زنان، اعضای تناسلی خارجی، گنادها، و مجاری مولرین، هر یک از نظر رویان‌شناختی از پریموردیوم‌های مختلفی مشتق شده و در ارتباط تنگاتنگی با دستگاه ادراری و روده پسین هستند. پژوهشگران معتقدند رویان‌زایی غیرطبیعی در این اعضا، ماهیت چندعاملی داشته و می‌تواند سبب ایجاد ناهنجاری‌هایی تک‌گیر شود. بعضی از این موارد می‌تواند منجر به نازایی، کم باروری، سقط



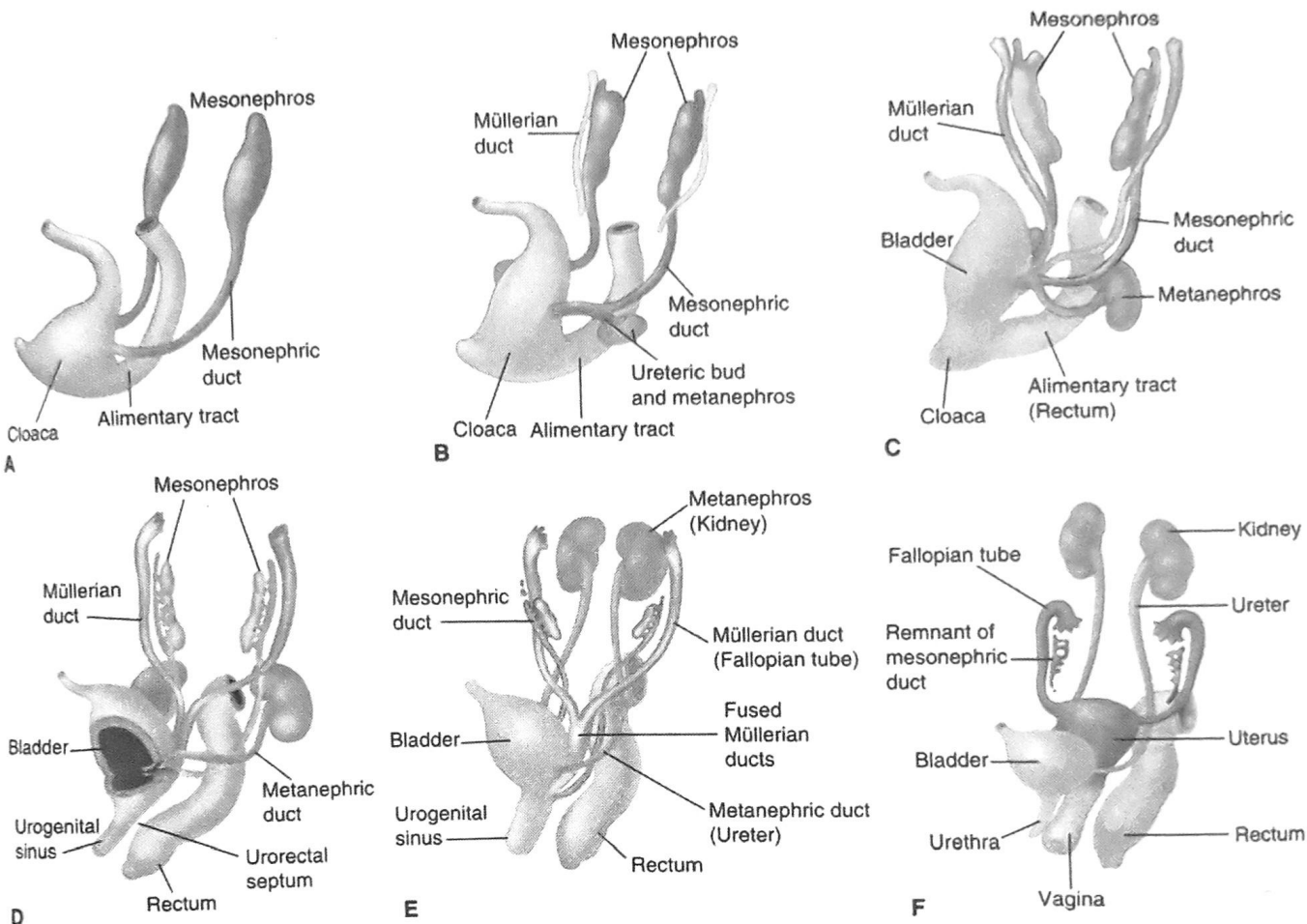
تصویر ۳-۱. A. مقطع جنین در ۴ تا ۶ هفته‌گی. B. ژرم‌سل‌های اولیه آمبوتید بزرگ از کیسه زرده به منطقه اپی‌تلیوم زاینده در داخل ستیغ تناسلی مهاجرت می‌کنند (پیکان‌ها). C. مهاجرت سلول‌های سمپاتیک از گانگلیون نخاعی به منطقه بالای کلیه در حال تکامل

می‌چرخند تا به یکدیگر رسیده و در خط وسط به یکدیگر جوش می‌خورند. رحم به دنبال این جوش خوردن دو مجرای مولرین به یکدیگر در حوالی هفته دهم تشکیل می‌شود (تصویر ۳-۲E). این جوش خوردگی در خط وسط آغاز شده و سپس در دو جهت سری و دومی گسترش می‌یابد. با تکثیر سلولی در بخش فوقانی، گوۀ ضخیمی از بافت سبب ایجاد شکل هرمی مشخصه رحم می‌شود. در همین زمان، از بین رفتن سلول‌ها در قطب تحتانی، حفرهٔ رحمی اولیه را پدید می‌آورد (تصویر ۳-۲F). به دنبال بازجذب آهستهٔ دیوارهٔ گوۀ - شکل فوقانی، حفرهٔ رحمی نهایی معمولاً در هفته بیستم شکل می‌گیرد. اگر دو مجرای مولرین نتوانند به یکدیگر جوش بخورند، آن‌گاه دو شاخ رحمی جداگانه خواهیم داشت. در نقطهٔ مقابل، از بین رفتن بافت مشترک بین آنها نیز سبب ایجاد درجات متغیری از دیوارهٔ رحمی باقی‌مانده می‌شود.

گوارش، تناسلی، و ادراری رویان ظهور می‌یابد، و در هفتهٔ هفتم، توسط دیوارهٔ اورورکتال تقسیم شده و رکتوم و سینوس ادراری - تناسلی را پدید می‌آورد (تصویر ۳-۲D). سینوس ادراری - تناسلی، در سه بخش مورد بررسی قرار می‌گیرد: (۱) بخش سری یا مثانه‌ای، که مثانه را تشکیل خواهد داد؛ (۲) بخش میانی یا لگنی، که پیشابراه زن را پدید می‌آورد؛ و (۳) بخش دومی یا فالیک، که بخش دیستال واژن و غدد پارایورترال (اسکین) و وستیبولار بزرگ (بارتولین) را پدید خواهد آورد.

■ رویان‌شناسی دستگاه تناسلی

لوله‌های فالوپ، رحم و قسمت فوقانی واژن از مجاری مولرین مشتق می‌شوند که به نام مجاری پارامزوفریک نیز گفته می‌شود و در مجاورت هر مزونفروز تشکیل می‌شوند (تصویر ۳-۲B). این مجاری به سمت پایین امتداد یافته و سپس به سمت داخل



تصویر ۲-۳. تکامل رویان شناختی دستگاه ادراری - تناسلی زن (A-F).

مطالعه‌ای قدیمی‌تر، نشان دادند که تا نیمی از زنان دچار ناهنجاری‌های رحمی - واژنی، دچار نقایص همراه در دستگاه ادراری نیز هستند. ناهنجاری‌هایی که بیش از همه با نقایص کلیوی همراه هستند عبارتند از: رحم تک‌شاخ، دیدلفیس رحمی و سندرم‌های آژنزی؛ در حالی که رحم قوس‌دار و رحم دو شاخ، کمتر با این نقایص همراه هستند (Reichman, ۲۰۱۰). در هنگام شناسایی شدن این ناهنجاری‌ها، دستگاه ادراری را می‌توان با تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI)، سونوگرافی، یا پیلوگرافی داخل وریدی ارزیابی کرد (Hall-Craggs, ۲۰۱۳). در ناهنجاری‌های مولرین، تخمدان‌ها به لحاظ عملکردی طبیعی بوده ولی نزول نامناسب آناتومیکی آنها به داخل لگن، با میزان بروز بالاتری همراه است (Allen, ۲۰۱۲; Dabirashrafi,

تماس یافتن انتهای دیستال مجاری مولرین جوش خورده با سینوس ادراری - تناسلی، سبب ایجاد برآمدگی‌هایی آندودرمی به نام بولب‌های سینوواژینال می‌شود. این بولب‌ها تکثیر یافته و به یکدیگر جوش می‌خورند تا صفحه واژینال را تشکیل می‌دهند که پس از مدتی از بین می‌رود و مجرای واژن را تشکیل می‌دهد. این مجرا دار شدن واژن، معمولاً تا هفته بیستم کامل می‌شود. مع‌هذا، این مجرا توسط غشای پرده بکارت، همچنان از سینوس ادراری - تناسلی جدا باقی می‌ماند. این غشا نیز پس از مدتی تحلیل می‌رود تا فقط حلقه پرده بکارت را باقی بگذارد.

ارتباط تنگاتنگ مجاری مزونفریک (ولفی) و پارامزونفریک (مولرین) شرح می‌دهد که چرا ناهنجاری‌های هم‌زمان در این ساختمان‌ها، شایع هستند. Kenney و همکارانش (۱۹۸۴) در

(۱۹۹۴).

به لوله‌های سمینی‌فر و شبکه بیضه تبدیل می‌شوند. شبکه بیضه اتصال با لوله‌های کوچکی که از مجرای مزونفریک خارج شده است را برقرار می‌کند. این لوله‌های کوچک به مجاری وابرانی تبدیل می‌شوند که به داخل اپیدیدیم و سپس به داخل مجرای دفران که از مشتقات اصلی مجرای مزونفریک هستند، درناز می‌شوند.

در جنین مؤنث، طناب‌های جنسی اولیه به طناب‌های مدولاری تبدیل می‌شوند که تنها به مدت کوتاهی باقی می‌مانند. اپی‌تلیوم سلومی مجدداً به مزانشیم زیرین تکثیر شده و این رشته‌ها طناب‌های قشری هستند. تا ماه چهارم، طناب‌های قشری شروع به تشکیل خوشه‌های سلولی مجزا به نام فولیکل‌های اولیه می‌کنند. این فولیکل‌ها محتوی اووگنی هستند که از ژرم‌سل‌های اولیه مشتق می‌شوند و با یک لایه از سلول‌های فولیکولار سطح که از طناب‌های قشری مشتق شده‌اند، احاطه می‌شوند. سلول‌های فولیکولی به عنوان سلول‌های مغذی و حامی عمل می‌کنند. تا ۸ ماهگی، تخمدان طویل و باریک می‌شود و ساختمان لبوله پیدا می‌کند که به وسیله مزواریوم به دیواره بدن متصل می‌شود. اپی‌تلیوم سلومی به وسیله نواری از بافت همبند به نام تونیکا آلبوژینه‌آ که از کورتکس منشاء می‌گیرد، جدا شده است. در این مرحله، کورتکس محتوی فولیکول است و از مدولای داخلی که از عروق خونی فراوان، عروق لنفاوی و رشته‌های عصبی تشکیل شده است، به خوبی متمایز می‌شود.

■ جنین‌شناسی دستگاه تناسلی خارجی

تکامل اولیه دستگاه تناسلی خارجی در هر دو جنس مشابه است. تا هفته ۶ بارداری، ۳ برآمدگی خارجی که غشای کلواک را احاطه کرده‌اند، تکامل یافته‌اند. این‌ها شامل چین‌های کلواکی چپ و راست هستند که در قسمت شکمی به هم می‌رسند تا دکمه تناسلی را تشکیل دهند (تصویر ۳-۴). با تقسیم غشای کلواکی به غشاهای مقعدی و ادراری تناسلی، چین‌های کلواکی به ترتیب تبدیل به چین‌های مقعدی و پیشابراهی می‌شوند. در قسمت خارج چین‌های پیشابراهی، تورم‌های تناسلی پدید می‌آید که

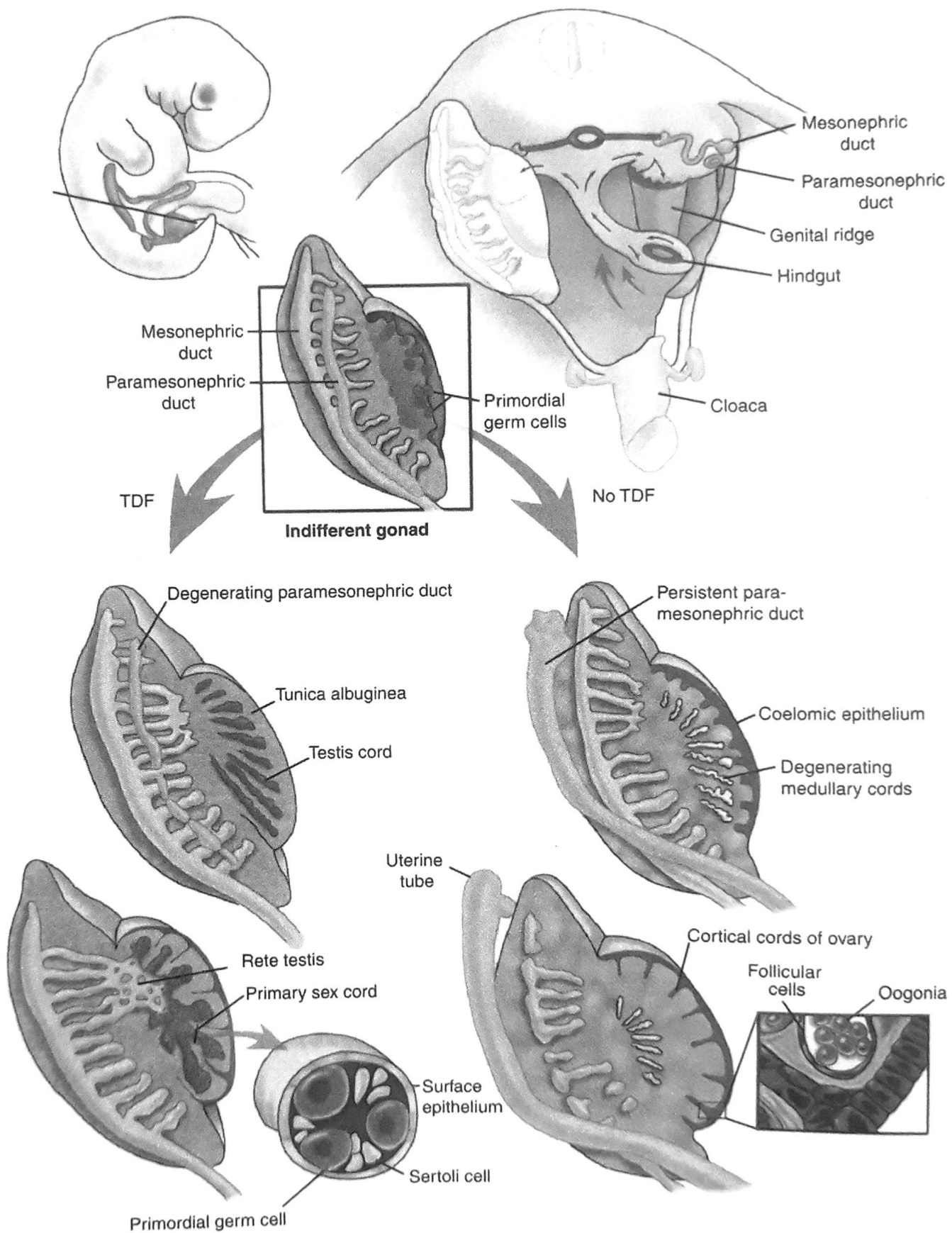
همان‌طور که شرح داده شد، مجاری مزونفریک معمولاً تحلیل می‌روند؛ مع‌هذا، بقایایی پایدار ممکن است به لحاظ بالینی آشکار شوند. بقایای مزونفریک یا وُلُفی می‌توانند به صورت کیست‌های مجرای گارتیر باقی بمانند. این کیست‌ها معمولاً در دیواره قدامی - جانبی پروگزیمال واژن قرار دارند، ولی ممکن است در نقاط دیگری نیز در امتداد طول واژن یافت شوند. با انجام MRI، می‌توان مشخصات آنها را بیش از پیش نیز تعیین کرد. اکثر آنها بدون علامت و خوش‌خیم هستند و معمولاً نیازی به خارج کردن آنها به روش جراحی نیست.

بقایای وُلُفی داخل شکمی در زنان عبارتند از چند توبول کور در مزواریوم - که اپوفورون^۱ نام دارد - و نیز توبول‌های مشابهی در مجاورت رحم - که مجموعاً پاروفورون^۲ نام دارند (تصویر ۳-۲۴). (Moore, ۲۰۱۳). اپوفورون و پاروفورون می‌توانند به کیست‌های قابل تشخیص به لحاظ بالینی در بالغین تبدیل شوند.

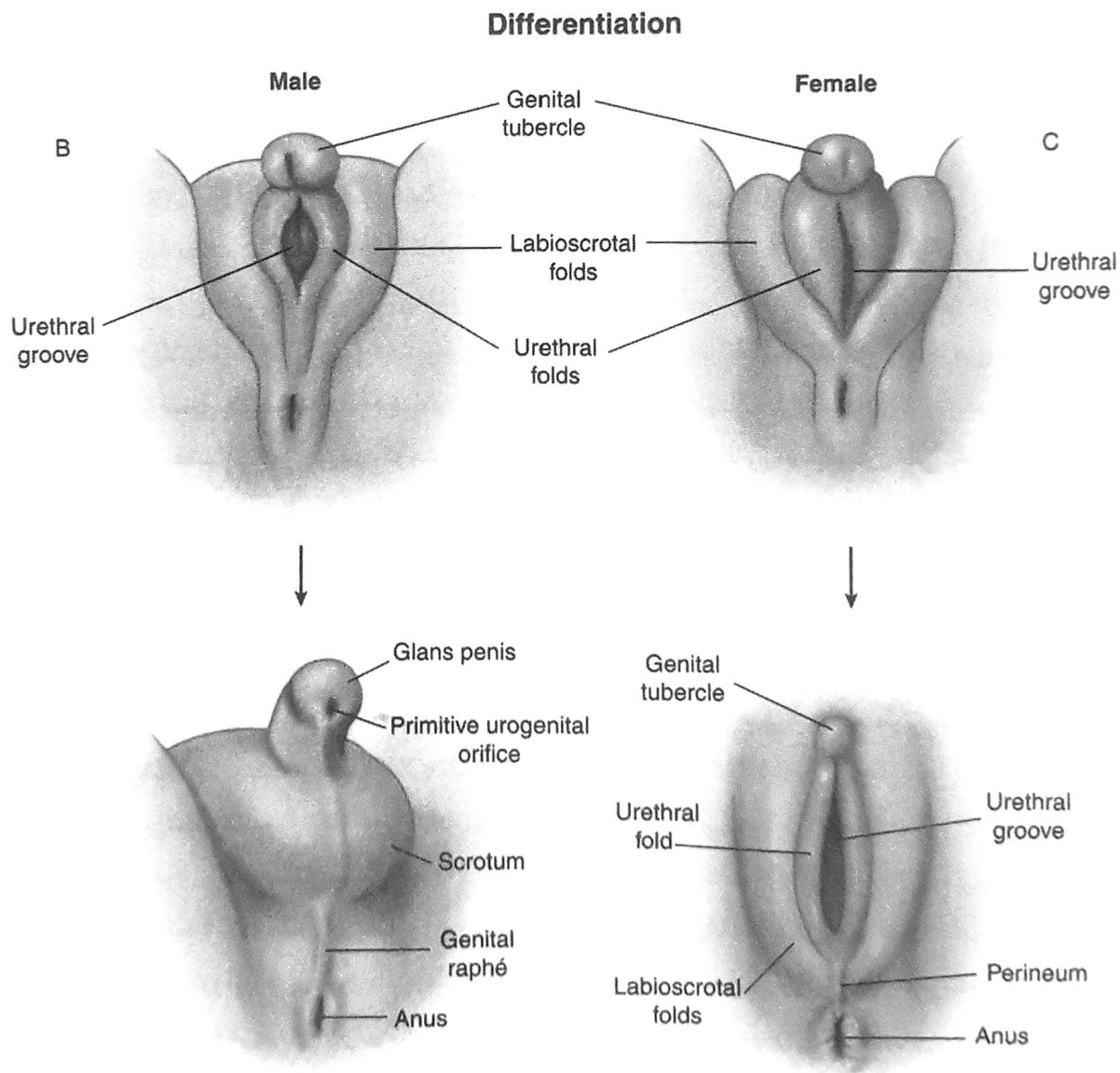
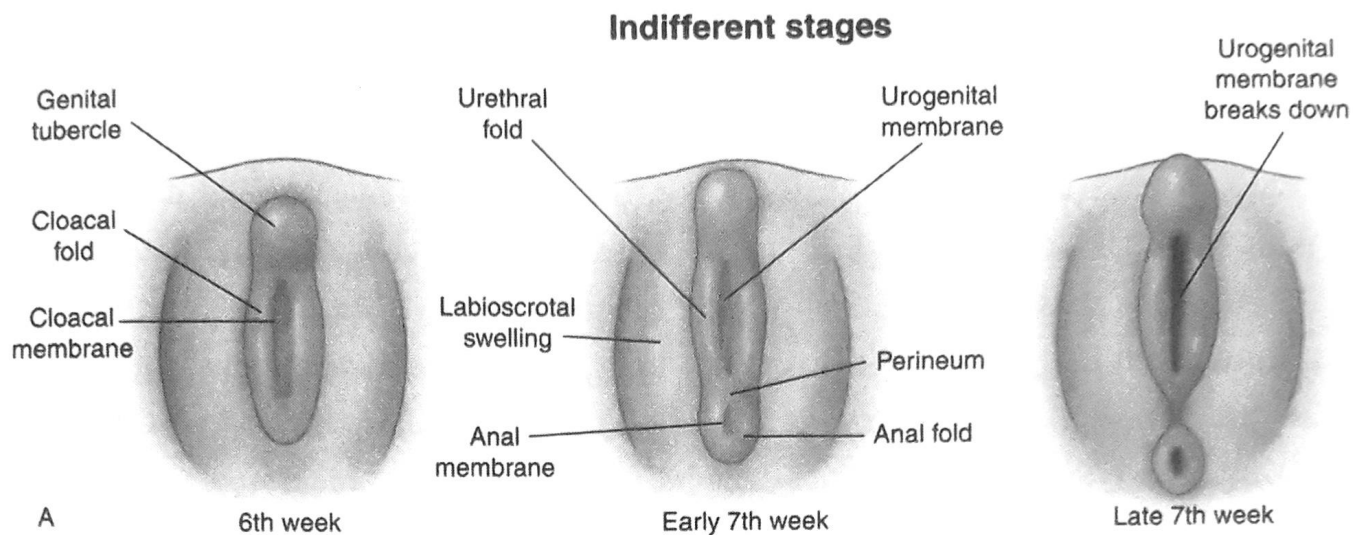
■ جنین‌شناسی گنادها

تقریباً در ۴ هفتگی، گنادها از اپی‌تلیوم سلومی که سطح داخلی و شکمی طناب نفروژنیک را در محلی بین سگمان‌های کمری چهارم و سینه‌ای هشتم می‌پوشانند، مشتق می‌شوند. به دلیل این اشتقاق جداگانه مولرین و گنادال، خانم‌های مبتلا به نقایص مولرین معمولاً تخمدان‌های با عملکرد طبیعی و ظاهری زنانه دارند. اپی‌تلیوم سلومی برای تشکیل ستیغ تناسلی که ستیغ گنادال نیز گفته می‌شود، ضخیم می‌شود. رشته‌های این سلول‌های اپی‌تلیال به داخل مزانشیم پوشاننده گسترش یافته و طناب‌های جنسی اولیه را تشکیل می‌دهند. تا هفته ششم، ژرم‌های سل اولیه از کیسه زرده مهاجرت کرده‌اند. تا وارد مزانشیم ستیغ تناسلی شوند (تصویر ۳-۳). ژرم‌سل‌های اولیه سپس با طناب‌های جنسی اولیه ترکیب می‌شوند.

در هفته هفتم، جنس جنین قابل تشخیص می‌شود و بیضه‌ها در مقطع میکروسکوپی با شعاع‌های طناب بیضه به خوبی قابل تشخیص هستند. این طناب‌ها با مزانشیمی که قرار است تونیکا آلبوژینه‌آ بشود از اپی‌تلیوم سلومی جدا می‌شوند. طناب‌های بیضه



تصویر ۳-۳. تمایز گناد جنینی. TDF = فاکتور متمایز کننده بیضه.



تصویر ۳-۴. تکامل دستگاه تناسلی خارجی. A. مرحله بدون تمایز. B. ویریلیزاسیون دستگاه تناسلی خارجی. C. فمی‌نیزاسیون

که روی بازوی کوتاه کروموزوم Y قرار دارد، کُد می‌شود. اما تکامل بیضه پیچیده‌تر است و به ژن‌های اتوزومال دیگری نیز نیاز دارد (Nistal, ۲۰۱۵a).

اهمیت ژن SRY در چندین موقعیت متناقض نشان داده شده است. اول، مردان با فنوتیپ 46XX به دلیل جابجایی قطعه‌ای از کروموزوم Y که محتوی ژن SRY است به کروموزوم X در حین میوز ژرم سل‌های مذکر ایجاد می‌شوند (Wu, ۲۰۱۴). به طور مشابه، افراد 46XY در صورتی که در ژن SRY جهش داشته باشند خصوصیات فنوتیپی زنانه دارند (Helszer, ۲۰۱۳).

در آخر، جنسیت فنوتیپی در هفته ۸ بارداری شروع می‌شود. قبل از این، تکامل دستگاه ادراری تناسلی در هر دو جنس غیرقابل تشخیص است. بعد از آن، تمایز دستگاه تناسلی داخلی و خارجی فنوتیپ مردانه بستگی به عملکرد بیضه دارد. در صورت عدم وجود بیضه، تمایز زنانه بدون در نظر گرفتن جنسیت ژنتیکی انجام می‌شود (جدول ۱-۳).

در مردان، بیضه‌های جنینی پروتئینی موسوم به ماده مهارکننده مولرین (MIS) [که هورمون آنتی مولرین (AMH) نیز گفته می‌شود] ترشح می‌کنند. این ماده به صورت عامل پاراکرین عمل کرده و سبب تحلیل مجرای مولرین می‌شود. بنابراین از تکامل رحم، لوله فالوپ و قسمت فوقانی واژن جلوگیری می‌کند. AMH از سلول‌های سرتولی لوله‌های سمینی‌فر ترشح می‌شود. آنچه مهم است اینکه این لوله‌ها در گندهای جنینی ظاهر شده و قبل از تمایز سلول‌های لیدینگ که جایگاه سلولی ساخت تستوسترون هستند، AMH ترشح می‌کنند. AMH در هفته ۷ ترشح می‌شود و تحلیل مجرای مولرین تا ۹ تا ۱۰ هفتگی کامل می‌شود. از آنجا که AMH در نزدیکی محل تولیدش عمل می‌کند، در صورتی که بیضه در یک سمت وجود نداشته باشد، مجرای مولرین در سمت دیگر باقی می‌ماند و رحم و لوله فالوپ در آن سمت تکامل پیدا می‌کنند.

ظاهراً به دلیل تحریکی که ابتدا توسط گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) و سپس توسط هورمون لوتئینی کننده هیپوفیز جنینی (LH) ایجاد می‌شود، بیضه‌های جنین تستوسترون ترشح می‌کنند. این هورمون مستقیماً بر روی مجرای ولفی تأثیر می‌گذارد تا سبب تکامل مجرای دفران، اپیدیدیم و سمینال وزیکل شود.

تشکیل چین‌های لابیواسکروتال را می‌دهند. بین چین‌های پیشابراهی، سینوس ادراری تناسلی به سطح توبرکل وسیع تناسلی گسترده شده تا ناودان پیشابراهی را تشکیل دهد. تا هفته ۷، بارگی‌های غشای ادراری تناسلی، حفره سینوس ادراری تناسلی را در معرض مایع آمنیوتیک قرار می‌دهد.

توبرکل تناسلی طویل می‌شود تا در پسران فالوس و در دختران کلیتوریس را تشکیل دهد. هنوز، امکان تشخیص تمایز بین مذکر و مؤنث تا هفته ۱۲ به صورت چشمی وجود ندارد. در جنین مذکر، دی هیدروتستوسترون (DHT) به صورت محلی (ناحیه‌ای) توسط 5α -ردوکتاسیون تستوسترون تشکیل می‌شود. DHT، فاصله آنورثیتال را برای طویل شدن تسریع می‌کند، فالوس را بزرگ می‌کند و چین‌های لابیواسکروتال را متصل و اسکروتوم را تشکیل می‌دهد.

در جنین مؤنث، بدون DHT، فاصله آنورثیتال طویل نشده و چین‌های پیشابراهی و لابیواسکروتال متصل نمی‌شوند (تصویر ۳-۴C) توبرکل تناسلی به سمت دمی خم می‌شود تا کلیتوریس را تشکیل دهد و سینوس ادراری تناسلی وستیول واژن را می‌سازد. چین‌های لابیواسکروتال لابیام‌زور را تشکیل می‌دهند و چین‌های پیشابراهی به لابیامینور تبدیل می‌شوند. تمایز دستگاه تناسلی خارجی در جنس مؤنث تا هفته ۱۱ کامل می‌شود در حالی که این تمایز در جنس مذکر تا هفته ۱۴ طول می‌کشد.

تمایز جنسی

تمایز جنسی سبب مشخص کردن جنسیت ژنتیک، جنسیت گنادی و جنسیت فنوتیپی می‌شود. جنسیت ژنتیکی - XX یا XY - در هنگام لقاح مشخص می‌شود. اما در ۶ هفته اول، تکامل جنین مذکر و مؤنث از نظر ظاهری غیرقابل تشخیص است.

جنسیت گنادال با تمایز گناد اولیه به بیضه یا تخمدان مشخص می‌شود. اگر یک کروموزوم Y وجود داشته باشد، گناد شروع به تکامل به سمت بیضه می‌کند. تکامل بیضه مستقیماً به وسیله پروتئینی به نام فاکتور متمایزکننده بیضه (TDF) است که نسخه‌برداری از ژن‌های متعدد دخیل در تمایز گنادال را تنظیم می‌کند. TDF توسط ژن ناحیه تشخیص دهنده جنس (SRY)

مختلف گنادها می‌تواند جفت شود. انواع گنادهایی که می‌توانند جفت شوند شامل بیضه نرمال، تخمدان طبیعی، گناد خطی، بیضه دیس ژنتیک یا بیضه تخمدانی می‌باشد. در بیضه تخمدانی، هر دو جزء تخمدان و بیضه در یک گناد وجود دارد. در DSD_s اوو تستیکولار، ساختمان سیستم مجرای داخلی بستگی به گناد دوطرفه و میزان تمایز آن دارد. به طور مشخص، میزان AMH و تستوسترون، شدت مردانه یا زنانه شدن سیستم مجرای داخلی را مشخص می‌کند. دستگاه تناسلی خارجی معمولاً مبهم است و به دلیل میزان ناکافی تستوسترون مردانه نشده است.

■ اختلالات کروموزوم جنسی تکامل جنسی

سندرم‌های ترنر و کلاین فلتر اختلالات کروموزوم جنسی تکامل جنسی معمولاً به دلیل تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌های جنسی ایجاد می‌شوند. از بین آنها، سندرم‌های ترنر و کلاین فلتر شایع‌تر هستند. (Nielsen, ۱۹۹۰). سندرم ترنر به دلیل اختلالات شدید ساختمانی یا فقدان یک کروموزوم X در یک فرد به ظاهر مؤنث ایجاد می‌شود. بیشتر جنین‌های مبتلا به صورت خودبه‌خود سقط می‌شوند. اما، دختران مبتلا به سندرم ترنر که باقی می‌مانند، از لحاظ فنوتیپی بسیار متفاوت هستند ولی تقریباً تمام بیماران مبتلا قد و قامت کوتاهی دارند. مشکلات همراه شامل ناهنجاری‌های قبلی (به‌خصوص کوآرکتاسیون آئورت)، ناهنجاری‌های کلیوی، اختلال شنوایی، اوتیت مدیا و ماستوئیدیت و افزایش میزان بروز هیپرتانسیون آکلریدریا، دیابت قندی و تیروئیدیت هاشیموتو می‌باشد. این بیماری شایع‌ترین شکل دیس ژنزی گنادی است که منجر به نارسایی اولیه تخمدان می‌شود. در این موارد، رحم و واژن طبیعی هستند و به هورمون‌های برون‌زاد پاسخ می‌دهند (۲۰۱۷، Matthew).

دیگر اختلال کروموزومی سندرم کلاین فلتر (47, XXY) است. این افراد مردان قد بلند، فاقد موهای درشت، با ژنیکوماستی و بیضه‌های کوتاه و نرم می‌باشند. به دلیل نارسایی سلولی بیضوی تدریجی هیپوگنادیسم رخ می‌دهد و به دنبال آن

تستوسترون همچنین وارد خون جنین شده و بر تحلیل دستگاه تناسلی خارجی عمل می‌کند. در این بافت‌ها، تستوسترون به 5 α -DHT تبدیل می‌شود تا سبب ویلیزاسیون دستگاه تناسلی خارجی شود.

اختلالات تکامل جنسی

■ تعاریف

همانطور که از بحث‌های قبلی مشخص است، تکامل جنسی غیرطبیعی می‌تواند گنادها، سیستم مجرای داخلی یا دستگاه تناسلی خارجی را درگیر کند. میزان این موارد متغیر است و تقریباً یک مورد در هر ۱۰۰۰ تا ۴۵۰۰ تولد می‌باشد (۲۰۱۱، Ocal; ۲۰۱۱، Murphy). اصطلاحاتی که برای توصیف اختلالات تکامل جنسی (DSD_s) به کار می‌رود، زیاد شده است. طبقه‌بندی اخیر این اختلالات شامل: (DSD_s ۱) کروموزوم جنسی، (۲) 46, XY و (DSD_s ۳) 46, XX (DSD_s ۳-۲) (جدول ۳-۲) (۲۰۰۶، Hughes). دیگر اصطلاحات مهم، یافته‌های فنوتیپی غیرطبیعی را توصیف می‌کنند. اول، بعضی اختلالات تکامل جنسی که با گنادهای غیرطبیعی تکامل یافته همراه هستند و به نام دیس ژنزی گنادال می‌باشند. در این موارد، اگر بیضه خوب تشکیل نشده باشد، بیضه دیس ژنتیک نامیده می‌شود و اگر تخمدان به خوبی تشکیل نشده باشد، گناد خطی نام دارد. در بیماران مبتلا، گناد تکامل نیافته در نهایت از بین می‌رود که این با افزایش سطح گنادوتروپین مشخص می‌شود. عارضه بالینی مهم دیگر که بیماران دارای کروموزوم Y در معرض آن هستند، تومور ژرم سل در گناد دیس ژنتیک می‌باشد.

اصطلاح دوم، ژنیتالیای مبهم (آمیگوس) است که توصیف‌کننده دستگاه تناسلی می‌باشد که واضحاً مشخص نیست مذکر است یا مؤنث. ناهنجاری‌ها ممکن است شامل هیپوسپادیاز، بیضه نزول نکرده، میکروپنیس یا کلیتوریس بزرگ، اتصال لایها و توده در لایها باشد.

آخرین اصطلاح، اوو تستیکولار وضعیتی را مشخص می‌کند که بافت تخمدان و بیضه هر دو در یک فرد وجود دارد. قبلاً این مورد هم‌افرویدیت حقیقی نامیده می‌شد. در این موارد، انواع

جدول ۳-۱. ساختمان‌های ادراری تناسلی جنینی و همولوگ‌های بالغ آنها

ساختمان‌های تمایز نیافته	در جنس مؤنث	در جنس مذکر
ستیغ تناسلی	تخمدان	بیضه
ژرم‌سل‌های اولیه	تخمک	اسپرم
طناب‌های جنسی	سلول‌های گرانولوزا	لوله‌های سمی نیفر، سلول‌های سرتولی
گوپرناکولوم	رباط‌های گرد و رحمی تخمدانی	بیضه‌های گوپرناکولوم
لوله‌های مزونفریک	اپوفورون، پارافورون	مجاری و ابران، پارادیدیم
مجاری مزونفریک	مجرای گارتنر	اپیدیدیم، مجرای دفران، مجرای انزالی
مجاری پارامزونفریک	رحم، لوله‌های فالوپ، قسمت فوقانی واژن	اوتریکل پروستات، ضمام بیضه
سینوس ادراری تناسلی	مثانه، مجرای ادرار، واژن	مثانه، مجرای ادرار، اوتریکل پروستات
	غدد پاراورترال	غدد پروستات
	غدد وستیبولار کوچک و بزرگ (بارتولن)	غدد بولیوآورترال
توبرکل تناسلی	کلیتوریس	گلنس پنیس
چین‌های ادراری تناسلی	لابیامینور	کف مجرای ادراری پنیس
قسمت متورم لابیواسکروتنال	لابیاماژور	اسکروتوم

مشتق می‌شود. با این کاریوتیپ، تصویری از دیس ژنری مخلوط گنادی، گناد خطی را در یک طرف و بیضه نرمال یا دیس ژنتیک را در سمت دیگر نشان می‌دهد. ظاهر فنوتیپیک از یک مرد فاقد موتا یک ژنتیالیای مبهم و یا استیگماتای ترنر متفاوت می‌باشد.

■ اختلالات XY، 46، تکامل جنسی

تماس ناکافی جنین با آندروژن منجر به ایجاد فرد مذکری با 46، XY DSD می‌شود که قبلاً هرمافرودیت مردانه گفته می‌شد. کاریوتیپ او 46، XY است و بیضه‌ها اغلب وجود دارند. معمولاً به دلیل فقدان تولید AMH جنینی به وسیله سلول‌های سرتولی فاقد رحم است. این افراد به دلیل اسپرماتوژنز غیرطبیعی نابارور هستند و فالوس کوتاهی دارند که برای عملکرد جنسی ناکافی می‌باشد. همانطور که در جدول ۳-۲ دیده می‌شود، علت 46، XY DSD ممکن است به دلیل تکامل غیرطبیعی بیضه‌ها یا تولید و یا عملکرد غیرطبیعی آندروژن باشد.

باروری در این افراد به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. این مردان در معرض افزایش بارز خطر تومورهای ژرم‌سل، استئوپوروز، هیپوتیروئیدی، دیابت قندی، سرطان سینه، ناهنجاری‌های قلبی عروقی و مشکلات شناختی و روانی اجتماعی هستند (۲۰۱۷، Calogero؛ ۲۰۱۳، Akglaede).

DSD کروموزومی اووتستیکولار

چند کاریوتیپ می‌توانند سبب ایجاد تخمدان و بیضه به صورت همزمان شوند و بنابراین DSD اووتستیکولار در تمام سه گروه DSD یافت می‌شود (جدول ۳-۲ را ببینید). در گروه کروموزوم جنسی، DSD اووتستیکولار از کاریوتیپ 46، XY/46، XX ایجاد می‌شود. در این مورد، تخمدان، بیضه یا اووتستیس ممکن است جفت شوند. فنوتیپی که به طور کلی اختلالات اووتستیکولار را نشان می‌دهد که قبلاً در این صفات توضیح داده شد.

در سایر اختلالات گروه DSD کروموزومی، اختلالات اووتستیکولار از موزائیک کروموزومی مثل 45، X/46، XY

بافت طبیعی بیضه و کاربوتایپ تعریف می‌شوند. به دلیل پتانسیل تومورهای ژرم سل در بیضه‌های دیس ژنتیک و بیضه‌های داخل شکمی، معمولاً به بیماران مبتلا توصیه می‌شود گنادکتومی انجام دهند (۲۰۱۶، Jiang).

از اینها، دیس ژنری خالص گنادی به دلیل جهش در ژن *SRY* یا در سایر ژن‌هایی که اثرات تعیین کننده بر بیضه دارند، ایجاد می‌شود (۲۰۱۴، Hutson). این امر منجر به ایجاد گنادهای دیس ژنتیک با رشد ناکافی می‌شود که قادر به تولید آندروژن‌ها یا AMH نیستند. قبلاً این وضعیت که فردی با فنوتیپ خانم و قبل از بلوغ نرمال به دلیل عدم حضور AMH، سیستم مولرین طبیعی دارد، سندرم Swyer نام داشت.

دیس ژنری نسبی گنادی شامل مواردی می‌شود که تکامل گناد چیزی حد واسط بین بیضه‌های طبیعی و دیس ژنتیک است. بسته به درصد بیضه‌های تکامل نیافته، ساختمان‌های ولفی و مولرین و مبهم بودن ژنیتال متغیر است.

دیس ژنری ترکیبی گنادی یک نوع اختلال اووتستیکولار تمایز جنسی است. همانطور که قبلاً توضیح داده شد، یک گناد خطی و بیضه دیگر طبیعی یا دیس ژنتیک است. افراد مبتلا، ۱۵ درصد کاربوتیپ XY، 46 دارند (۲۰۱۵b، Nistal). در دیس ژنری نسبی گنادی فنوتیپ بسیار گسترده است.

آخرین مورد، تحلیل بیضه است که می‌تواند به دنبال تکامل بیضه اولیه ایجاد شود. طیف وسیعی از فنوتیپ محتمل است و بستگی به زمان نارسایی بیضه دارد.

تولید یا عملکرد غیرطبیعی آندروژن

در بعضی از موارد، اختلالات XY، 46 تمایز جنسی ناشی از ناهنجاری در: (۱) بیوسنتز تستوسترون، (۲) عملکرد گیرنده LH، (۳) عملکرد AMH یا (۴) عملکرد گیرنده آندروژنی است. اولین عامل، مسیر بیوسنتز استروئید جنسی می‌تواند بر نقائص آنزیمی که تولید تستوسترون را بلوک می‌کند اثر بگذارد. براساس زمان و میزان بلوک، مردان فاقد صفات مردانه یا فنوتیپ زنانه به وجود می‌آیند. در نقطه مقابل این نقائص آنزیمی اصلی، سایر نقائص نیز ممکن است جزو دلایل باشند. برای مثال، عملکرد غیرطبیعی آنزیم 5- α ردوکتاز نوع ۲ منجر به تبدیل ناقص تستوسترون به

جدول ۳-۲. طبقه‌بندی اختلالات تکامل جنسی (DSD)

DSD کروموزوم جنسی
45X ترنر ^a
47XXY کلاین فلتر ^a
45X/ 46XY دیس ژنری مختلط گناد
DSD 46XX/ 46XY اووتستیکولار
46XY DSD
تکامل بیضه
دیس ژنری گنادی خالص
دیس ژنری گنادی ناقص
اووتستیکولار
تحلیل بیضه
تولید یا عملکرد آندروژن
ساخت آندروژن
گیرنده آندروژن
گیرنده LH/ hCG
AMH
46XX DSD
تکامل تخمدان
اووتستیکولار
بیضه‌ای
دیس ژنری گنادی
زیادی آندروژن
جنینی
مادری
جفتی
a. و سندرم‌های وابسته
AMH=هورمون آنتی مولرین، hCG=گنادوتروپین جفتی انسانی، LH=هورمون لوتئینی‌کننده.

دیس ژنری گنادی XY، 46

این طیف تکامل غیرطبیعی گناد شامل دیس ژنری گنادی XY، 46 خالص، کامل، نسبی یا ترکیبی می‌باشد. این اختلالات با میزان

DHT و در نتیجه عدم ظهور صفات مردانه می‌گردد.

دومین عامل، اختلالات گیرنده LH/ hCG در داخل بیضه است که می‌تواند منجر به هیپوپلازی / آپلازی سلول لیدیگ و اختلال تولید تستوسترون شود. در عوض، اختلالات AMH و گیرنده‌های AMH منجر به سندرم باقی ماندن مجرای مولرین (PMDS) می‌شود. بیماران مبتلا ظاهر مردانه دارند ولی به دلیل عملکرد ناقص AMH رحم و لوله‌های فالوپ دارند.

آخرین مورد، گیرنده‌های آندروژن ممکن است نقص داشته باشند که منجر به سندرم عدم حساسیت به آندروژن (AIS) می‌شود، مقاومت به آندروژن‌ها ممکن است ناگهانی بوده و با درجات متفاوتی از ویریلیزاسیون و مبهم بودن ژنیتال همراه باشد. اشکال خفیف‌تر در مردانی که ناباروری شدید با فاکتور مردانه و صفات مردانه کمی دارند دیده شده است.

زنان مبتلا به سندرم عدم حساسیت کامل به آندروژن (AIS) در زمان تولد از نظر ظاهری زنانه طبیعی به نظر می‌رسند. این افراد اغلب در زمان بلوغ با آمنوره اولیه تظاهر می‌کنند. ژنیتالیای خارجی آنها طبیعی است. موهای ناحیه پوبیس و زیر بغل یا وجود ندارد یا بسیار کم است، واژن کوتاه است و یا در قسمت انتهایی بسته می‌باشد و رحم و لوله‌های فالوپ وجود ندارند. ولی به دلیل تبدیل زیاد آندروژن‌ها به استروژن در هنگام بلوغ، تکامل پستان‌ها در این افراد در هنگام بلوغ انجام می‌شود. بیضه‌ها در ناحیه اینگوینال و یا در لایا قابل لمس هستند و یا ممکن است داخل شکم باشند. برداشت جراحی بیضه‌ها بعد از بلوغ جهت کاهش خطر بروز تومورهای ژرم سل که ۲۰ تا ۳۰ درصد احتمال دارد، توصیه می‌شود.

■ اختلالات XX، 46، تکامل جنسی

همانطور که در جدول ۳-۲ مشاهده می‌شود، علل اختلالات 46، XX تمایز جنسی احتمالاً ناشی از تکامل غیرطبیعی تخمدان یا افزایش تماس با آندروژن است.

تکامل غیرطبیعی تخمدان

اختلالات تکامل تخمدان که همراه با 46، XX هستند شامل: (۱) دیس ژنری گنادی، (۲) DSD بیضه‌ای و (۳) DSD اووتستیکولار

می‌باشد.

در دیس ژنری گنادی 46، XX، مشابه با سندرم ترنر گنادهای خطی تکامل پیدا می‌کنند. این منجر به هیپوگنادیسم، ژنیتالیای طبیعی زنانه قبل از بلوغ و ساختمان‌های مولرین طبیعی می‌شوند ولی سایر مشخصات ترنر وجود ندارد.

در DSD بیضه‌ای 46، XX، چندین جهش ژنتیک احتمالی منجر به تشکیل چیزی شبیه بیضه در داخل تخمدان می‌شود که گناد خطی، بیضه دیس ژنتیک یا اووتستیس می‌باشد. نقایص ناشی از جابجا شدن SRY به داخل یک کروموزوم X است. در افرادی که جابجایی SRY ندارند، سایر ژن‌ها با اثرات تعیینی بیضه به احتمال زیاد فعال می‌شوند. صرف نظر از این، تولید AMH تحلیل سیستم مولرین را تسریع می‌کند و آندروژن‌ها سبب تسریع در تکامل سیستم ولفی می‌شوند و دستگاه تناسلی خارجی به صورت مردانه شکل می‌گیرد. ولی اسپرماتوژنز به دلیل عدم وجود ژن‌های مورد نیاز بر روی بازوی بلند کروموزوم Y انجام نمی‌شود. این افراد معمولاً تا هنگام بلوغ یا تا هنگامی که ارزیابی جهت ناباروری انجام نشود، شناخته نمی‌شوند.

در DSD اووتستیکولار 46، XX، افراد مبتلا اووتستیس یک‌طرفه دارند و در طرف مقابل آن تخمدان یا بیضه دارند و یا اینکه در هر دو طرف اووتستیس دارند. یافته‌های ظاهری بستگی به میزان تماس با آندروژن دارد و علائم سایر DSDهای اووتستیکولار که قبلاً بحث شد را نشان می‌دهد.

زیادی آندروژن

اختلاف نظر بین جنس گنادی (46، XX) و ظاهر فنوتیپی ژنیتالیای خارجی (مردانه) نیز احتمالاً به دلیل افزایش تماس با آندروژن‌های جنین می‌باشد. این مورد قبلاً به نام سودوهرمافرودیت زنانه گفته می‌شد. در افراد مبتلا، تخمدان‌ها و ساختمان‌های مجاری داخلی زنانه مثل رحم، سرویکس و قسمت فوقانی واژن وجود دارد. بنابراین، بیماران بالقوه بارور هستند. ولی دستگاه تناسلی خارجی بسته به میزان و زمان تماس با آندروژن به درجات متفاوتی مردانه می‌شود. سه ساختمان جنینی که معمولاً تحت تأثیر افزایش سطح آندروژن یا اختلالات تکامل تخمدان قرار می‌گیرند شامل کلیتوریس، چین‌های لابیواسکروتنال و

بعضی موارد، CAH به صورت خاص تشخیص داده می‌شود. درمان مادر با دگزامتازون در مراحل اولیه می‌تواند سطح آندروژن را کاهش دهد تا ویریلیزاسیون به حداقل برسد (فصل ۱۶).

از منابع نادر جنینی، کمبود آروماتاز جفتی به دلیل جهش ژنی *CYP19* در جنین می‌تواند موجب تجمع آندروژن جفتی و کاهش تولید استروژن‌های جفتی شود (فصل ۵) (Jones, ۲۰۰۷). متعاقب آن، مادر و جنین XX 46 هر دو دارای صفات مردانه می‌شوند.

■ تخصیص جنسیتی

زایمان نوزادی مبتلا به اختلال تمایز جنسی یک فوریت بالقوه پزشکی است و می‌تواند مشکلی اجتماعی و جنسی روانی طولانی مدت برای خود فرد و خانواده ایجاد کند. به صورت ایده‌آل، به محض اینکه وضعیت نوزاد مبتلا پایدار شد، والدین جهت نگهداری وی تشویق می‌شوند. نوزاد تحت عنوان «بچه شما» مورد اشاره قرار می‌گیرد و اصطلاحاتی مثل «فالوس»، «گنادها»، «چین‌ها» و «سینوس ادراری تناسلی» برای توضیح ساختمان‌های تکامل نیافته استفاده می‌شوند. متخصصین زنان و زایمان توضیح می‌دهند که ژنیتالیا به طور کامل تشکیل نشده است و بر جدیت این موضوع و لزوم مشاوره سریع و تست‌های آزمایشگاهی تأکید می‌کنند.

از آنجا که فنوتیپ‌های یکسان یا مشابه می‌توانند علل متفاوت داشته باشند، تشخیص DSD خاص ممکن است نیازمند ابزارهای تشخیصی متعدد باشد (۲۰۱۵، McCann-Crosby). معاینات فیزیکی نوزادی مرتبط این موارد را ارزیابی می‌کند: (۱) لمس گنادها در ناحیه اینگوینال یا لابیواسکروتال، (۲) لمس رحم در معاینه مقعدی، (۳) اندازه فالوس، (۴) پیگمانتاسیون ژنیتالیا و (۵) وجود سایر تظاهرات نشانگانی. وضعیت متابولیک نوزاد که ارزیابی مواردی مثل هیپرکالمی، هیپوناترمی و هیپوگلیسمی می‌تواند بیانگر CAH باشد. مادر نیز از نظر نشانه‌های هیپرآندروژنیسم بررسی می‌شود. سایر ارزیابی‌های نوزادی شامل مطالعات ژنتیکی، اندازه‌گیری‌های هورمونی، تصویربرداری و در بعضی موارد، اندوسکوپی، لاپاروسکوپی و بیوپسی گنادی می‌باشد. سونوگرافی وجود یا عدم وجود ساختمان‌های مولرین/ولفی را نشان می‌دهد، محل گنادها را مشخص می‌کند و ناهنجاری‌های مرتبط مثل آنومالی‌های کلیوی

سینوس ادراری تناسلی هستند. در نتیجه، ویریلیزاسیون از کلیتورومگالی متوسط تا اتصال خلفی لایبیا و تشکیل فالوس با پیشابراه پنیسی متفاوت خواهد بود. میزان ویریلیزاسیون با سیستم نمره‌بندی پرادر توضیح داده می‌شود که از ۰ در خانمی با ظاهر نرمال تا ۵ برای مردی با ظاهر نرمال و صفات مردانه تغییر می‌کند. منابع مادری، جنینی یا جفت سطوح آندروژن اضافی را ایجاد می‌کنند. زیادی آندروژن مشتق از مادر می‌تواند ناشی از تومورهای تخمدانی ویریلیزان مثل لوتئوما و تومور سلول سرتولی-لیدیگ یا از تومورهای ویریلیزان آدرنال باشد. خوشبختانه، این نئوپلاسم‌ها اغلب به دلیل توانایی بالای سنسیتیوترفوبلاست جفتی برای تبدیل استروئیدهای C19 شامل آندروستن دیون و تستوسترون به استرادیول از طریق آنزیم آروماتاز، اثرات جنینی دارند (فصل ۵). داروهایی مثل تستوسترون، دانازول و سایر مشتقات آندروژن منبعی دیگر برای ویریلیزاسیون جنین هستند.

از منابع جنینی، تماس می‌تواند ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) باشد. این مورد ناشی از کمبود آنزیم جنینی در مسیر تولید استروئید است که منجر به تجمع آندروژن می‌گردد. شایع‌ترین نقص کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز است. CAH علت شایع ویریلیزاسیون است و بروزی تقریباً به میزان یک در هر ۱۰/۰۰۰ تا ۲۰/۰۰۰ تولد زنده دارد (Speiser, ۲۰۱۰).

در CAH، فنوتیپ بستگی به محل نقص آنزیمی در مسیر استروئیدوژنی و شدت نقص آنزیمی ناشی از آن دارد (۲۰۱۱، Miller). در نقص شدید آنزیمی، نوزادان مبتلا، ویریلیزاسیون و شکل از دست دادن نمک گردآوری دارند. جهش‌های دیگری به تنهایی ویریلیزاسیون را تسریع می‌کنند (۲۰۱۵، Auchus). خفیف‌ترین ناهنجاری‌ها بعداً ظاهر می‌شوند و به صورت CAH «غیرکلاسیک»، «شروع دیررس»، یا «شروع در بزرگسالی» می‌باشد. در این بیماران، فعال شدن محور آدرنال در زمان بلوغ تولید آندروژن را افزایش داده و کمبود آنزیمی خفیف را از بین می‌برد. زیادی آندروژن به گیرنده‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) در هیپوتالاموس فیدبک منفی می‌دهد. این بیماران اغلب با هیرسوتیسم، آکنه و عدم تخمک‌گذاری تظاهر می‌کنند. بنابراین CAH، با بروز دیررس می‌تواند علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را تقلید کند (۲۰۱۴، McCannCrosby). در

را نشان می‌دهد.

ناهنجاری مثانه و پرینه

در دوران بسیار زودهنگام از تشکیل رویان، غشای کلوآکی دو لایه در انتهای دُمی دیسک زایا قرار داشته و دیواره شکمی زیر ناف را تشکیل می‌دهد. به طور طبیعی، رشد مزودرم بین لایه‌های اکتودرمی و آندودرمی غشای کلوآکی، به تشکیل استخوان‌های لگن و عضلات تحتانی شکم منتهی می‌شود. در غیاب هرگونه تقویت، غشای کلوآکی ممکن است به طور زودرس پاره شده و بسته به میزان نقص زیر نافی، ممکن است اکستروفی کلوآک، اکستروفی مثانه، یا اسپیدیاس ایجاد شود.

از میان اینها، اکستروفی کلوآک نادر بوده و شامل سه گانه امفالوسیل، اکستروفی مثانه، و مقعد سوراخ نشده است.

اکستروفی مثانه با نمایان بودن مثانه و قرارگیری آن در خارج از شکم مشخص می‌شود. یافته‌های همراه به طور شایع عبارتند از سمفیز پوبیس عریض و ناهنجار بودن اندام‌های تناسلی خارجی. برای مثال، پیشابراه و واژن معمولاً کوتاه بوده، و منفذ واژن اغلب تنگ بوده و به سمت قدام جابجا شده است. کلیتوریس حالت دوتایی یا دو شاخ داشته، و لب‌های فرج، برجستگی پوبیس، و کلیتوریس حالت واگرا دارند. مع‌هذا در عین حال، رحم، لوله‌های فالوپ، و تخمدان‌ها معمولاً طبیعی هستند، البته به استثنای نقایص گاه و بی‌گاه در جوش خوردن مجاری مولرین به یکدیگر. بارداری توأم با اکستروفی مثانه، با خطر بالاتری از نظر نمایش بریچ، پرولاپس اعضای لگن، انسداد حالب، احتباس ادراری، پیلونفریت پیش از زایمان و زایمان زودرس همراه است. انجمن اورولوژی آمریکا دستورالعمل مدیریت در بارداری را منتشر کرده است (Eswara, ۲۰۱۶). برخی پژوهشگران به دلیل وجود چسبندگی‌های گسترده ناشی از ترمیم قبلی و تغییر وضعیت آناتومیک که اغلب مشاهده می‌شود، زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده را در یک مرکز ثالثیه توصیه می‌کنند (Deans, ۲۰۱۲; Greenwell, ۲۰۰۳; Dy, ۲۰۱۵).

اسپیدیاس بدون اکستروفی مثانه نادر می‌باشد و شامل ناهنجاری‌هایی است که شامل موارد زیر هستند: پیشابراه کاملاً

متسع؛ عدم وجود کلیتوریس یا وجود کلیتوریس دو شاخ؛ چین‌های جوش نخورده لب‌های فرج؛ و مسطح بودن برجستگی پوبیس ناهنجاری‌های مهره‌ای و دیاتز سمفیز پوبیس نیز شایع هستند. ناهنجاری‌های کلیتوریس، غیرمعمول هستند. یکی از این ناهنجاری‌ها، دوتا بودن کلیتوریس یا دو شاخ بودن آن است، که البته نادر بوده و معمولاً به همراه اسپیدیاس یا اکستروفی مثانه ایجاد می‌شود. در پیشابراه فالیک زانه، پیشابراه در نوک کلیتوریس باز می‌شود. سرانجام، بزرگی کلیتوریس که در بدو تولد دیده می‌شود، بیانگر مواجهه جنین با آندروژن‌های بیش از حد است. برخی موارد نیز بزرگی کلیتوریس در نوزادان بسیار نارس یافته‌ای نادر ولی به‌خوبی شناخته شده است که احتمالاً به دلیل افزایش گذرا در سطوح آندروژن در این نوزادان می‌باشد (۲۰۰۸, Greaves).

همان‌طور که اشاره شد پرده بکارت از محدوده جنینی ساختمان‌های بین سینوس ادراری تناسلی و مولرین به وجود می‌آید.

ناهنجاری‌های پرده بکارت عبارتند از پرده‌های بکارت بدون سوراخ (ایمپرفوره)، دارای سوراخ کوچک (میکروپرفوره)، غربالی شکل^۱ (کریبریفورم)، قایقی شکل (ناویکولار)، و دیواره‌دار. علت ایجاد این ناهنجاری‌ها، عدم تشکیل مجرا در انتهای تحتانی صفحه واژینال - یا همان غشای پرده بکارتی - است. میزان بروز این اختلالات تقریباً یک مورد در هر ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ زن است (کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۶). در طول دوره نوزادی، مقادیر چشم‌گیری موکوس ممکن است در اثر تحریک استروژنی مادر ترشح شود. اگر پرده بکارت فاقد سوراخ باشد، این ترشحات تجمع‌یافته و توده‌ای برآمده و شفاف به رنگ خاکستری مایل به زرد را در مدخل واژن ایجاد می‌کنند که هیدروکولپوس یا موکوکولپوس نامیده می‌شود. اکثر این توده‌ها بدون علامت هستند و به دنبال بازجذب موکوس و کاهش سطوح استروژن، از بین می‌روند، ولی بندرت می‌توانند به دلیل اثر فشاری توده احتباس ادراری حول و حوش تولد ایجاد کنند (Johal, ۲۰۰۹).

ناهنجاری‌های مولرین

چهار دفرمیتی اصلی وجود دارند که از نقص در مراحل رویان‌شناختی مجرای مولرین ناشی می‌شوند: (۱) آژنزی هر دو مجرا، خواه به صورت کانونی و خواه در امتداد کل طول مجرا؛ (۲) بلوغ یک طرفه یک مجرای مولرین همراه با تکامل ناقص یا عدم تکامل آن در سمت مقابل؛ (۳) جوش نخوردن مجاری در خط وسط و یا نقص در این جوش خوردن؛ (۴) نقص در ایجاد مجرا. تقسیم‌بندی‌های گوناگونی برای این نقایص وجود دارند، و تقسیم‌بندی ارائه شده در جدول ۳-۳، تقسیم‌بندی مورد استفاده انجمن باروری آمریکا است (۱۹۸۸). در این تقسیم‌بندی، ناهنجاری‌ها در قالب گروه‌هایی با ویژگی‌های بالینی، پیش‌آگهی بارداری و درمان از یکدیگر جدا می‌شوند؛ ضمن آنکه گروهی نیز ناهنجاری‌های ناشی از مواجهه جنین با دی‌استیل بسترول (DES) را شامل می‌شود. چندین تقسیم‌بندی بزرگ دیگر نیز طراحی شده است اما این تقسیم‌بندی بیشتر از همه مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۰۰۵، Oppelt؛ ۲۰۱۵، Di Spiezio Sardo؛ ۲۰۱۱، Acien). در صورت وجود علائم یا یافته‌های فیزیکی مثل دیواره واژن، واژن با انتهای نامشخص یا سرویکس دوتایی به ناهنجاری‌های مولرین مشکوک می‌شویم. آمنوره می‌تواند شکایت اولیه در آژنزی جزء مولرین باشد. در افرادی که انسداد خروجی لگن دارند، دردهای لگنی بدلیل خون مخفی که بدنبال عملکرد اندومتر ایجاد شده، تجمع پیدا کرده و واژن، رحم یا لوله‌های فالوپ را متسع ساخته، ایجاد می‌شود. اندومتریوز و دیس‌منوره، دیس‌پاروفی و درد مزمن آن نیز اغلب انسداد خروجی لگن همراهند.

■ آژنزی مولرین

همان‌طور که در تصویر ۵-۳ نشان داده شده است، نقایص قطعهای دسته I می‌توانند در اثر هیپوپلازی یا آژنزی مولرین ایجاد شوند. این نقایص تکاملی می‌توانند بر واژن، سرویکس، رحم، یا لوله‌های فالوپ تأثیر گذارند و ممکن است منفرد بوده و یا به‌طور هم‌زمان با سایر نقایص مولرین همراه باشند.

جدول ۳-۳. تقسیم‌بندی ناهنجاری‌های مولرین

I. هیپوپلازی یا آژنزی قطعهای مولرین

- الف. واژینال
- ب. سرویکال
- ج. فوندال رحم
- د. لوله‌ای
- ه. ناهنجاری‌های ترکیبی

II. رحم تک‌شاخ

- الف. شاخ باقی‌مانده دارای ارتباط
- ب. شاخ فاقد ارتباط
- ج. عدم وجود حفره آندومتر
- د. عدم وجود شاخ باقی‌مانده

III. دیدلفیس رحمی

IV. رحم دوشاخ

- الف. کامل - ادامه تقسیم‌شدگی تا منفذ درونی
- ب. ناقص

V. رحم دیواره‌دار

- الف. کامل - ادامه دیواره تا منفذ درونی
- ب. ناقص

VI. قوس‌دار

VII. ناشی از دی‌استیل بسترول

■ ناهنجاری‌های واژن

در بین تمام ناهنجاری‌های واژن، آژنزی واژن شدیدترین آنهاست و می‌تواند به صورت جدا و یا همراه با سایر ناهنجاری‌های مولرین باشد. یک مثال آن، سندرم مایر - روکیتانسکی - کاستر هاووزر^۱ (MRKH) که در آن، آژنزی بخش فوقانی واژن معمولاً با هیپوپلازی یا آژنزی رحم همراه است، در این سندرم ممکن است ناهنجاری‌های دستگاه‌های کلیوی، اسکلتی، و شنوایی نیز مشاهده شوند. این تریاد، با یادیار MURCS - مخفف حروف اول کلمات آپلازی مجرای مولرین (müllerian D&C aplasia)، آپلازی

کلیوی (renal aplasia)، و دیسپلازی سومیت گردنی سینه‌ای (Cervicothoracic Somite dysplasia) شناخته می‌شود (۲۰۱۵، Rall).

اهمیت ناهنجاری‌های واژن از نظر مامایی، به شدت میزان انسداد بستگی دارد. برای مثال، آژنزی کامل واژن، مانع از بارداری از طریق نزدیکی از واژن می‌شود، مگر آنکه با عمل جراحی اصلاح شود. در سندرم MRKH، می‌توان واژن دارای عملکرد را پدید آورد، ولی باروری ناممکن است. مع هذا در این زنان، تخمک را می‌توان برای لقاح آزمایشگاهی (IVF) در مادر اجاره‌ای، برداشت (Friedler، ۲۰۱۶). اخیراً پیوند رحم به صورت آزمایشی انجام شده ولی می‌تواند در آینده به این زنان قول داده شود (۲۰۱۶، Johannesson).

از دیگر ناهنجاری‌های واژن، دیواره مادرزادی است که می‌تواند به صورت طولی یا عرضی باشد و هر کدام از آنها می‌توانند در اثر اتصال یا جذب نقص ایجاد شود. دیواره طولی واژن را به دو قسمت چپ و راست تقسیم می‌کند. دیواره‌ها ممکن است کامل باشند و تمام طول واژن را پر کنند. دیواره ناقص معمولاً در بالای واژن است ولی ممکن است تا سطوح پایین‌تر هم کشیده شود. دیواره‌ها معمولاً با سایر ناهنجاری‌های مولرین همراه هستند (Haddad، ۱۹۹۷).

دیواره واژن طولی کامل، معمولاً سبب دیستوشی نمی‌شود زیرا سمتی از واژن که جنین از طریق آن نزول می‌کند، به میزان رضایت بخشی متسع می‌شود. مع هذا، دیواره طولی ناقص با ایجادکننده انسداد ناقص، ممکن است در نزول جنین تداخل کند. گاهی، خانمی با دیواره طولی دیستال در زایمان تشخیص داده می‌شود. در مرحله دوم زایمان، دیواره معمولاً به دلیل فشار سر جنین ضعیف می‌شود. بعد از آنکه از بی‌دردی کافی مطمئن شدیم، اتصال تحتانی دیواره جدا شده، کلامپ شده، برش عرضی داده شده و بسته می‌شود. بعد از خروج جفت، در حالی که با دقت مراقب آسیب مجرای ادرار هستیم اتصال فوقانی را به صورت عرضی برش می‌دهیم.

دیواره عرضی سبب ایجاد انسدادی با ضخامت متغیر می‌شود، و ممکن است در هر عمقی در داخل واژن ایجاد شود. ولی بیشتر در یک سوم تحتانی واژن می‌باشد (Williams، ۲۰۱۴). این موارد

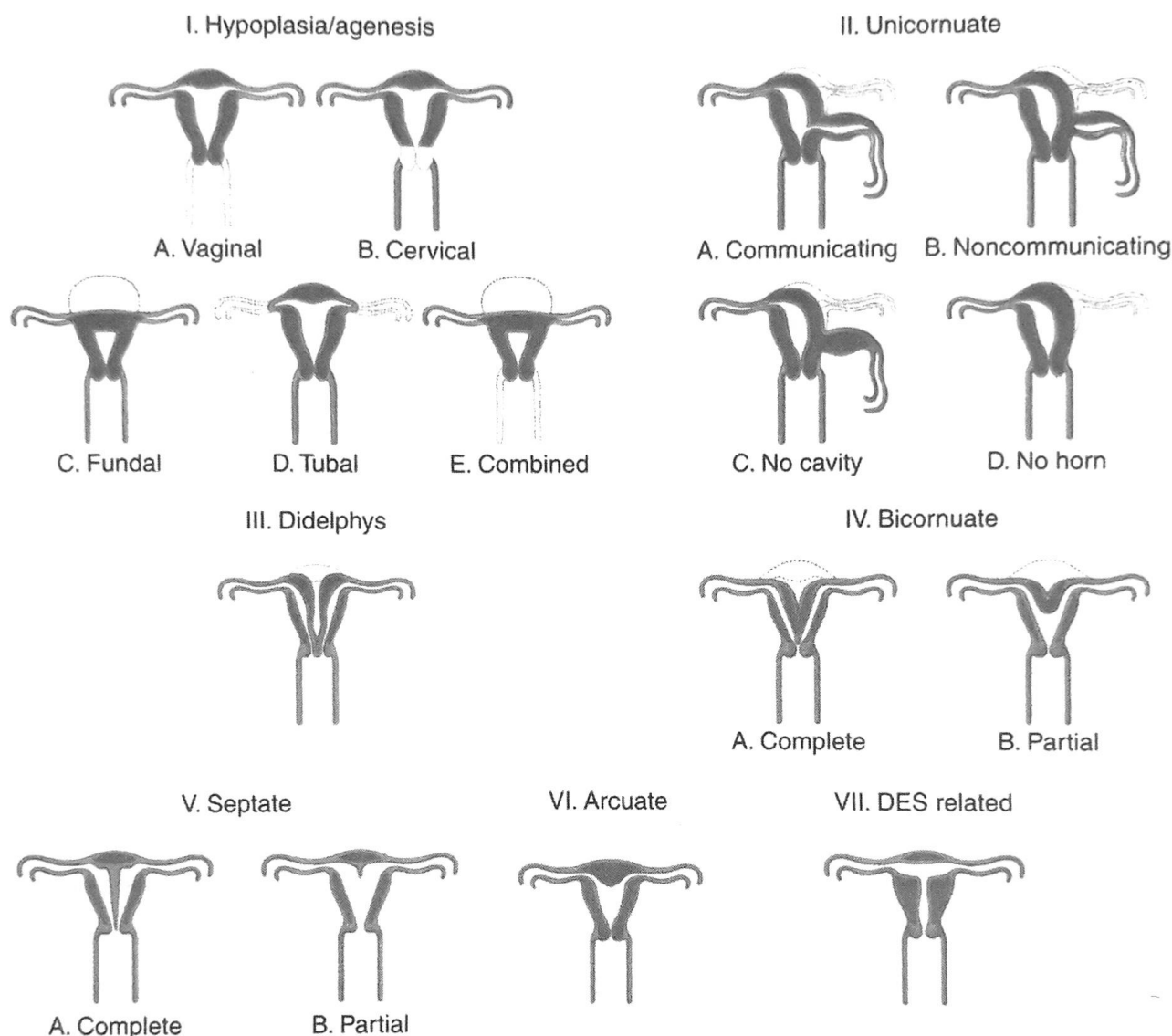
ممکن است سوراخ‌دار یا بدون سوراخ باشند و بنابراین انسداد با ناباروری به صورت متغیر ممکن است وجود داشته باشد. در هنگام زایمان، چنین تنگی‌هایی ممکن است به اشتباه، حد فوقانی طاق واژن قلمداد شده، و منفذ دیواره نیز به اشتباه، دهانه متسع نشده سرویکس شناسایی شود (Kumar، ۲۰۱۴). در صورت مواجهه با چنین مسئله‌ای در هنگام زایمان، و پس از اتساع کامل دهانه خروجی، سر جنین بر روی دیواره فشار آورده و سبب برآمده شدن آن به سمت پایین می‌شود. اگر این دیواره مشاهده نشود، وارد آوردن فشاری مختصر بر روی منافذ آن معمولاً سبب اتساع بیشتر آن می‌شود، ولی گاهی نیز دادن برش‌های متقاطع ضرورت می‌یابد تا وضع حمل امکان‌پذیر گردد (Blanton، ۲۰۰۳). مع هذا، اگر دیواره عرضی ضخیمی وجود داشته باشد، ممکن است انجام زایمان سزارین ضرورت یابد.

■ ناهنجاری‌های سرویکس

ناهنجاری‌های تکاملی سرویکس عبارتند از: آژنزی کامل یا ناقص، دوتایی شدن، و دیواره‌های طولی. آژنزی کامل اصلاح نشده، با بارداری منافذ دارد، و انجام IVF به همراه بارداری اجاره‌ای، از گزینه‌های فرارو به شمار می‌رود. اصلاح جراحی از طریق آناستوموز رحمی - واژنی، به بارداری‌های موفق منجر شده است (Kriplani، ۲۰۱۲). البته این عمل جراحی اصلاحی، عوارض قابل ملاحظه‌ای دارد، و راک (۲۰۱۰) و رابرتس (۲۰۱۱) و همکارانش، بر ضرورت تعیین دقیق وضعیت آناتومی قبل از انجام عمل جراحی تأکید کرده‌اند. به همین دلیل، آنان هیستروکتومی را برای آژنزی کامل سرویکس توصیه کرده و اعمال جراحی ترمیمی را برای آن دسته از بیماران دچار دیسژنزی سرویکس نگه می‌دارند که به دقت گزینش شده باشند.

■ ناهنجاری‌های رحم

از انواع بسیار گوناگون ناهنجاری‌های مادرزادی رحم، چند مورد از شایع‌ترین آنها در جدول ۳-۳ نشان داده شده‌اند. ارزیابی دقیق میزان شیوع این ناهنجاری‌ها در جمعیت، دشوار است، زیرا بهترین تکنیک‌های تشخیصی، ماهیتی تهاجمی دارند. میزان شیوع گزارش شده در جمعیت، از ۰/۴ تا ۱۰ درصد متغیر بوده، و



تصویر ۳-۵. تقسیم‌بندی ناهنجاری‌های مولرین. DES: دی اتیل استیل بسترول

ابزارها دارای محدودیت‌هایی هستند، و می‌توان از ترکیبی از آنها برای تعیین وضعیت آناتومی به‌طور کامل استفاده کرد. در زنانی که تحت ارزیابی باروری قرار می‌گیرند، هیستروسالپنگوگرافی (HSG) به‌طور رایج برای ارزیابی باز بودن لوله و حفره رحمی انتخاب می‌شود که در طی بارداری ممنوعیت دارد. به عبارت دیگر، HSG به خوبی نمی‌تواند شکل ظاهری رحم را تعیین کند، و فقط می‌تواند حفرات باز را مشخص سازد. به یاد داشته باشید که بعضی رحم‌های تک شاخ باقیمانده علیرغم باز بودن فاقد حفره می‌باشند. بنابراین انسداد خروجی منجر به توقف در پر شدن ماده حاجب می‌شود.

این میزان در زنان دارای سابقه سقط مکرر، به مراتب بالاتر است (Saravolos، ۲۰۰۸؛ Dreisler، ۲۰۱۴؛ Byrne، ۲۰۰۰). در جمعیت معمول، شایع‌ترین یافته رحم قوسدار است و بعد از آن به ترتیب رحم دیواره‌دار، دی‌دلفیک و رحم تک شاخ می‌باشد (Chan، ۲۰۱۱b).

ناهنجاری مولرین را می‌توان در حین معاینات روتین لگن، زایمان سزارین، در حین لاپاروسکوپی برای بستن لوله‌ها، یا در حین ارزیابی ناباروری کشف کرد. بسته به تظاهر بالینی، ابزارهای تشخیصی می‌توانند شامل هیستروسالپنگوگرافی، سونوگرافی، MRI، لاپاروسکوپی و هیستروسکوپی باشند. البته هر یک از این

در اکثر وضعیت‌های بالینی، سونوگرافی دوبعدی از طریق واژن (2D-TV) ابتدا انجام می‌شود. بدین منظور، میزان دقت کلی TVS، بین ۹۰ تا ۹۲ درصد است (Pellerito, ۱۹۹۲). سونوگرافی با تزریق سالیسین (SIS) قدرت تعیین وضعیت مرفولوژی آندومتر و بخش داخلی رحم را افزایش می‌دهد، ولی تنها در صورتی که حفره آندومتر باز باشد. به علاوه، انجام SIS در دوران بارداری ممنوع است. میزان دقت سونوگرافی سه‌بعدی (3-D) از سونوگرافی دوبعدی (2-D) بیشتر است، زیرا تقریباً از تمامی زوایای ممکن، تصاویری را از رحم ارائه می‌دهد. بنابراین، می‌توان تصاویری از مقطع تاجی (کورونال) را بازسازی کرد، که در تصویر ۳-۶ نشان داده شده است و این تصاویر، برای ارزیابی نمای درونی و بیرونی رحم الزامی هستند (Grimbizis, ۲۰۱۶). هم سونوگرافی دوبعدی و هم سونوگرافی سه‌بعدی، برای بارداری مناسب هستند.

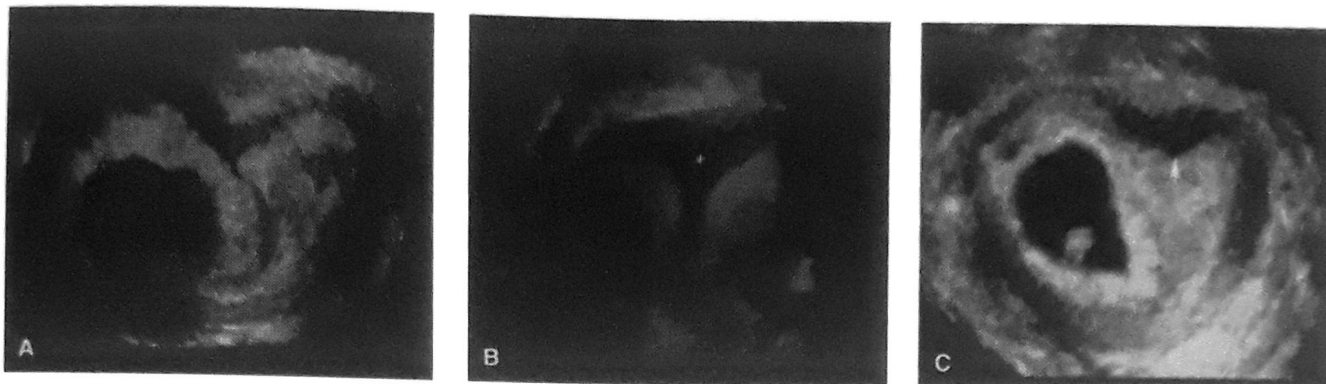
پژوهشگران متعدد، میزان تطابق بسیار مطلوبی را میان انجام 3-D TVs و MRI از ناهنجاری‌های مولرین گزارش داده‌اند، هرچند امروزه برای تصویربرداری از چنین نقایصی، MRI ترجیح داده می‌شود (Graupera, ۲۰۱۵؛ ۲۰۰۸، Deutch). با انجام MRI، می‌توان وضعیت آناتومی بخش‌های درونی و بیرونی رحم را به وضوح مشخص ساخت، و میزان دقت آن در ارزیابی ناهنجاری‌های مولرین، تا ۱۰۰ درصد نیز گزارش شده است (Bermejs, Pellerito, ۱۹۹۲). به علاوه، می‌توان به‌طور هم‌زمان، ناهنجاری‌های پیچیده و تشخیص‌های ثانویه شایع همراه مانند ناهنجاری‌های کلیوی یا اسکلتی را نیز ارزیابی کرد. نکات احتیاط در مورد انجام MRI در دوران بارداری، در فصل ۴۶ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

در برخی زنان که تحت ارزیابی‌های ناباروری قرار می‌گیرند، از هیستروسکوپی و لاپاروسکوپی می‌توان برای ارزیابی ناهنجاری‌های مولرین؛ غربالگری آندومتریوز (که اغلب به‌طور هم‌زمان وجود دارد)؛ و رد سایر پاتولوژی‌های حفره رحم و لوله فالوپ استفاده کرد (Puscheck, ۲۰۰۸؛ Saravelos, ۲۰۰۸). مع‌هذا، این رویکردها برای تشخیص ناهنجاری‌های مولرین در بارداری بندرت انجام می‌شود و انجام هیستروسکوپی در دوران بارداری ممنوع است.

رحم تک‌شاخ (دسته II)

در این ناهنجاری، ممکن است شاخ تکامل نیافته یا باقی‌مانده، وجود نداشته باشد. البته این شاخ چنانچه وجود داشته باشد، ممکن است دارای ارتباط باشد یا نباشد، و ممکن است دارای حفره مفروش از آندومتر باشد یا نباشد (تصویر ۳-۵ را ببینید). برآوردهای به عمل آمده از جمعیت عمومی، حکایت از آن دارند که رحم تک‌شاخ در ۱ زن از هر ۴۰۰۰ زن ایجاد می‌شود (Reichman, ۲۰۰۹). این ناهنجاری ممکن است در حین ارزیابی باروری توسط HSG شناسایی شود. اگرچه این مطالعه می‌تواند شکل ظاهری حفره اولیه را مشخص سازد، ولی ممکن است ماده رنگی نتواند شاخ‌های باقی‌مانده بدون ارتباط یا فاقد حفره را پر کند. در صورت شک به وجود این ناهنجاری، انجام سونوگرافی 3-D سبب افزایش دقت تشخیصی می‌شود، ولی در اغلب موارد، MRI ترجیح داده می‌شود. نکته مهم آنکه، ۴۰ درصد زنان مبتلا، دچار ناهنجاری‌های کلیوی خواهند بود (Fedele, ۱۹۹۶). این ناهنجاری مولرین، با خطرات مامایی چشمگیری همراه است، از جمله سقط در سه ماهه اول و دوم، نمایش نامناسب، محدودیت رشد جنین، مرگ جنین، پارگی پیش از موعد پرده‌ها، و وضع حمل پره‌ترم (Chan, ۲۰۱۱a؛ Hua, ۲۰۱۱؛ Reichman, ۲۰۰۹). پژوهشگران معتقدند علت بروز این خطرات، جریان خون غیرطبیعی رحم، نارسایی سرویکس، و کاهش اندازه حفره و توده عضلانی نیم‌رحم باشند (Donderwinkel, ۱۹۹۲).

شاخ‌های باقی‌مانده، خطر بارداری نابجا در داخل بخش باقی‌مانده را نیز افزایش می‌دهند که می‌تواند فاجعه‌آمیز باشد. این خطر، به بقایای حفره‌ای بدون ارتباط مربوط می‌شود، زیرا در آنها، اسپرم از طریق صفاق مهاجرت می‌کنند (Nahum, ۲۰۰۴). رولن و همکارانش (۱۹۶۶) در گزارشی از ۷۰ مورد از چنین بارداری‌هایی، دریافتند که در اکثر آنان، شاخ رحمی باقی‌مانده، پیش از هفته ۲۰ بارداری پاره شده بود. ناهوم (۲۰۰۲) به مطالعه متون علمی مربوطه از سال ۱۹۰۰ تا سال ۱۹۹۹ پرداخت و ۵۸۸ مورد بارداری با شاخ باقی‌مانده را شناسایی کرد. نیمی از آنان دچار پارگی رحم شده، و این پارگی در ۸۰ درصد آنان، قبل از سه ماهه سوم بارداری رخ داده بود. از مجموع ۵۸۸ مورد بارداری،



تصویر ۳-۶. تصاویر سونوگرافی سه بعدی از طریق واژن A. رحم دو شاخ در بارداری ۸ هفته. قسمت خارجی فوندوس رحم زیر خطی که دو شاخ را به هم متصل می‌کند به سمت مرکز خمیده شده است (خط نقطه‌چین قرمز) و حفرات اندومتر مرتبط هستند. B. رحم دیواره‌دار با بارداری ۵ هفته. محدوده خارجی فوندوس رحم نرمال و محدب است (خط نقطه‌چین زرد) و دیواره بلند (ستاره) به سمت پایین در خط وسط کشیده شده است. C. رحم قوسی با بارداری ۸ هفته. محدوده خارجی فوندوس طبیعی و محدب است (خط نقطه‌چین قرمز) اما حفره اندومتر در قسمت فوندوس کمی ضخیم شده است (پیکان).

دیدلفیس رحمی (دسته III)

این ناهنجاری مولرین، به دلیل جوش نخوردن کامل رخ می‌دهد که سبب ایجاد دو نیم رحم کاملاً جدا، دو سرویکس کاملاً جدا، و معمولاً دو واژن کاملاً جدا از هم می‌شود (تصویر ۳-۵ را ببینید). اکثر زنان دارای یک واژن دوتایی یا یک دیواره واژینال طولی هستند. دیدلفیس رحمی می‌تواند به صورت منفرد وجود داشته و یا بخشی از تریادی باشد که با نیم واژن مسدود و آئزری کلیه در همان سمت (OHVIRA) همراه است و سندرم هرلین - ورز - واندلیش^۱ نیز نامیده می‌شود (Tong, ۲۰۱۳).

در معاینه لگن، با پی بردن به وجود یک دیواره طولی در واژن و دو سرویکس، می‌توان به این ناهنجاری‌ها شک کرد. در حین انجام HSG برای ارزیابی باروری، ماده حاجب وجود دو مجرای آندوسرویکس جداگانه را نشان می‌دهد. این دو مجرا، به

میزان بقای نوزاد تنها ۶ درصد بوده است.

با انجام تصویربرداری، می‌توان بارداری در شاخ باقی‌مانده را زودتر تشخیص داد و لذا می‌توان آن را پیش از ایجاد پارگی، به روش طبی با متوترکسات یا جراحی درمان کرد (Dove, ۲۰۱۷; Edelman, ۲۰۰۳; Khati, ۲۰۱۲; Worley, ۲۰۰۸).

محل اتصال بین شاخ باقیمانده در این زمان می‌تواند عریض و پر از عروق خونی شود گرچه در شکل ۳-۵ مشخص نشده است.

اگر وجود شاخ دارای حفره در زن غیرباردار تشخیص داده شود، اکثر متخصصان خارج کردن آن به صورت پیش‌گیرانه را توصیه می‌کنند (Fedele, ۲۰۰۵; Rackow, ۲۰۰۷). اطلاعات مربوط به ایجاد حاملگی بعد از برداشت آن اندک است. در یک سری از ۸ خانم که مورد مطالعه قرار گرفتند، همگی زایمان سزارین زودرس داشتند (Pados, ۲۰۱۴).

رحم دیواره‌دار را می‌توان با برداشتن دیواره به روش هیستروسکوپی درمان کرد. HSG یا سونوگرافی دوبعدی از طریق واژن می‌تواند در ابتدا ناهنجاری را تشخیص دهد ولی تشخیص قطعی با سونوگرافی سه بعدی از طریق واژن یا MRI می‌باشد (تصویر ۶-۳). اگر زاویه بین دو شاخ بیشتر از ۱۰۵ درجه باشد، بیانگر رحم دو شاخ بوده، در حالی که اگر این زاویه کمتر از ۷۵ درجه باشد، بیانگر رحم دیواره‌دار است. محدوده فوندوس نیز کمک‌کننده است و خط مستقیمی که بین سوراخ فرضی لوله‌ها کشیده می‌شود به عنوان حد آستانه تعریف می‌شود. با در نظر گرفتن آن، شکاف درون فوندوسی رو به پایین با اندازه ۱ سانتی‌متر یا بیشتر، بیانگر رحم دو شاخ بوده، در حالی که اگر عمق شکاف کمتر از ۱ سانتی‌متر باشد، بیانگر رحم دیواره‌دار است.

خطر عوارض نامطلوب مامایی در افراد رحم دو شاخ، افزایش می‌یابد؛ این عوارض عبارتند از: سقط، زایمان پره‌ترم، و نمایش نامطلوب. همان‌طور که پیش از این نیز شرح داده شد، اصلاح جراحی به روش متروپلاستی، برای برخی بیماران کاملاً گزینه‌ای شده نگه داشته می‌شود.

رحم دیواره‌دار (دسته V)

این ناهنجاری هنگامی ایجاد می‌شود که نقص در از بین رفتن دیواره، سبب ایجاد یک دیواره طولی ناقص یا کامل پایدار در حفره رحمی شود (تصویر ۵-۳ را ببینید). در مواردی نادر، یک دیواره واژنی - سرویکسی - رحمی کامل یافت می‌شود (۲۰۱۳، Ludwin). در هنگام ارزیابی ناباروری یا سقط مکرر، رحم‌های دیواره‌دار بسیاری شناسایی می‌شوند. اگرچه با انجام HSG یا 2-DTVs، ممکن است نوعی ناهنجاری شناسایی شود، ولی معمولاً برای افتراق آن از رحم دو شاخ، انجام MRI یا سونوگرافی 3-D ضروری است (تصویر ۶-۳ را ببینید).

ناهنجاری‌های دیواره‌دار، با کاهش قدرت باروری و نیز افزایش خطر عوارض نامطلوب بارداری همراه هستند که عبارتند از سقط، وضع حمل پره‌ترم، و نمایش نامطلوب (Ghi، ۲۰۱۲؛ Chan، ۲۰۱۱). برداشتن دیواره به روش هیستروسکوپی، سبب بهبود نتایج و میزان‌های بارداری می‌شود (Mollo، ۲۰۰۹؛

دو حفره آندومتری دوکی شکل جداگانه که ارتباطی با هم ندارند و هر یک از آنها به یک لوله فالوپ منفرد ختم می‌شود، باز می‌شوند. در زنانی که فاقد مشکلات باروری هستند، سونوگرافی دو بعدی یا سه بعدی یک ابزار تصویربرداری اولیه منطقه قلمداد می‌شود، و در آن، شاخ‌های رحمی مجزای واگرا و یک شکاف بزرگ فوندوسی در حد فاصل بین آنها مشاهده می‌شوند. حفرات آندومتری، همواره از یکدیگر جدا هستند. در مواردی که فاقد یافته‌های کلاسیک هستند، MRI می‌تواند بسیار ارزشمند باشد. عوارض نامطلوب مامایی ناشی از دیدلفیس رحمی، مشابه عوارضی هستند که در رحم تک‌شاخ مشاهده می‌شوند، ولی فراوانی آنها کمتر است. مخاطرات افزایش یافته عبارتند از سقط، زایمان پره‌ترم، و نمایش نامطلوب (Chan، ۲۰۱۱a؛ Grimbizis، ۲۰۰۱؛ Hua، ۲۰۱۱).

در هنگام انجام متروپلاستی برای دیدلفیس رحمی یا رحم دو شاخ، میومتر حد واسط برداشته شده و عمل نوترکیب کردن فوندوس صورت می‌گیرد (Alborzi، ۲۰۱۵). البته این اعمال جراحی، رایج نبوده و برای بیماران بسیار خاصی انجام می‌گیرند که سقط در آنها، هیچ‌گونه توجه دیگری نداشته باشد. متأسفانه، هیچ‌گونه یافته تأییدکننده مبتنی بر شواهد جهت تأیید کارایی این نوع ترمیم جراحی وجود ندارد.

رحم دو شاخ (دسته IV)

ناهنجاری اتصال منجر به ایجاد دونیم رحم می‌شود. همان‌طور که در تصویر ۵-۳ نشان داده شده است، میومتر مرکزی به صورت نسبی یا کامل به داخل سرویکس پیشرفت می‌کند. رحم دوشاخ کامل یا به دهانه داخلی سرویکس وارد شده و سرویکس منفرد دارد (رحم دو شاخ با یک سرویکس) یا اینکه به سوراخ خارجی سرویکس می‌رسد (رحم دو شاخ با دو سرویکس). در این ناهنجاری نیز همانند دی‌دلفیس رحمی، وجود دیواره طولی واژن به طور همزمان ناشایع نیست.

افتراق رحم دو شاخ از رحم دیواره‌دار توسط رادیولوژی، می‌تواند چالش برانگیز باشد. مع‌هذا، قایل شدن این افتراق مهم است، زیرا رحم دیواره‌دار توسط رادیولوژی، می‌تواند چالش برانگیز باشد. مع‌هذا، قایل شدن این افتراق مهم است، زیرا

مبتلا، دچار تغییرات ساختمانی قابل شناسایی در سرویکس و واژن، از جمله دیواره‌های عرضی، ستیخ‌های دورتادور، و یقه‌های سرویکس بودند. از دیگر ناهنجاری‌ها در این میان می‌توان به حفرات رحمی کوچک‌تر، قطعات رحمی فوقانی کوتاه‌تر، حفرات T- شکل و دیگر حفرات نامنظم، اشاره کرد (تصویر ۳-۵ را ببینید) (Kaufman, ۱۹۸۴).

این زنان همچنین دچار مشکلات باروری و از جمله کاهش میزان لقاح و افزایش میزان سقط، بارداری نابجا، و وضع حمل پره‌ترم (به ویژه در زنان دچار ناهنجاری‌های ساختمانی) بوده‌اند (Kaufman, Palmer; ۲۰۰۱). اکنون که بیش از ۵۰ سال از ممنوعیت مصرف DES سپری شده است، اکثر زنان مبتلا، سنین باروری را پشت سر گذارده‌اند، ولی در زنانی که با این ماده تماس داشته‌اند، میزان‌های بالاتری از یائسگی زودرس، نئوپلازی اینترا اپی‌تلیال سرویکس و سرطان پستان گزارش شده‌اند (Hatch, ۲۰۰۶; Hoover, ۲۰۱۱; Troisi, ۲۰۱۶).

■ ناهنجاری‌های لوله فالوپ

لوله‌های فالوپ از انتهای دیستال و غیر جفت مجاری مولرین تکامل می‌یابند. ناهنجاری‌های مادرزادی عبارتند از دهانه‌های اضافی، آئرنزی کامل یا قطعه‌ای لوله، و بقایای کیستیک رویانی. شایع‌ترین این ناهنجاری‌ها عبارت است از یک کیست کوچک خوش‌خیم که توسط پایکی به انتهای دیستال لوله فالوپ متصل است و هیداتید مورگانی نامیده می‌شود. در مواردی دیگر، کیست‌های خوش‌خیم اطراف لوله می‌توانند منشأ مزونفریک یا مزوتلیال داشته باشند. سرانجام، مواجهه با DES در رحم مادر، با ناهنجاری‌های مختلف لوله فالوپ همراه بوده است، که از میان آنها، لوله‌های کوتاه و پریپیچ و خم یا لوله‌های دارای فیمبریای چروکیده و دهانه کوچک، با ناباروری مرتبط بوده‌اند (DeCherney, ۱۹۸۱).

فلکسیون رحمی

رحم باردار اغلب فلکسیون بیش از حد را نشان می‌دهد. فلکسیون متوسط یا خفیف معمولاً ناچیز است اما فلکسیون

Pabuccu, ۲۰۰۴). وال و همکارانش (۲۰۱۳) به دنبال انجام متآنالیز خود، میزان بارداری را در افرادی که با این روش تحت درمان قرار گرفته بودند، ۶۳ درصد و میزان تولد زنده را ۵۰ درصد گزارش کردند.

رحم قوس‌دار (دسته VI)

این ناهنجاری، انحراف خفیفی است از رحمی که به‌طور طبیعی تکامل یافته است. اگرچه پژوهشگران در برخی مطالعات، هیچ‌گونه افزایش را در عوارض نامطلوب مربوطه گزارش نداده‌اند، ولی برخی دیگر، موارد بیش از حدی از سقط در سه ماهه دوم، زایمان پره‌ترم، و نمایش نامطلوب را مشاهده کرده‌اند (Chan, ۲۰۱۱a; Mucowski, ۲۰۱۰; Woelfer, ۲۰۰۱).

درمان با سرکلار

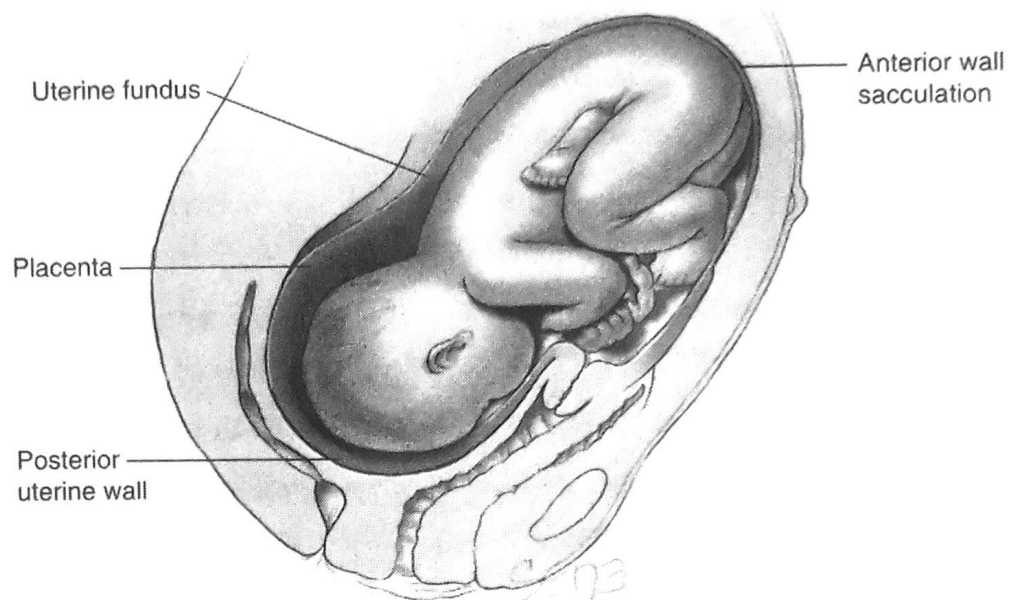
برخی زنان دچار ناهنجاری‌های رحمی و سقط مکرر، ممکن است از فواید سرکلار سرویکس از طریق واژن یا از طریق شکم بهره‌مند شوند (Golan, ۱۹۹۲; Groom, ۲۰۰۴). برخی زنان دچار هیپوپلازی یا آترزی ناقص سرویکس نیز ممکن است از این فواید بهره‌مند گردند (Hampton, ۱۹۹۰; Ludmir, ۱۹۹۱). همان‌طور که در فصل ۱۸ شرح داده شده است، معیارهای تعیین نامزدهای سرکلار، همان معیارهایی هستند که برای زنان فاقد چنین نقایصی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

■ ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی ناشی

از دی‌اتیل استیل بسترول (دسته VII)

در دهه ۱۹۶۰، نوعی استروژن صناعی غیراستروئیدی - دی‌اتیل استیل بسترول (DES) - برای درمان زنان باردار دچار تهدید به سقط، زایمان پره‌ترم، پره‌اکلامپسی، و دیابت مورد استفاده قرار می‌گرفت. این درمان به شدت ناکارآمد بود. به علاوه، بعداً مشخص شد زنانی که در دوره جنینی خود، با این ماده تماس داشته‌اند، با افزایش خطر ابتلا به چند ناهنجاری اختصاصی دستگاه تناسلی مواجه بوده‌اند، که شامل آدنوکارسینوم سلول شفاف واژن، نئوپلازی درون اپی‌تلیالی سرویکس، کارسینوم سلول کوچک سرویکس، و آدنوز واژن بودند. یک‌چهارم زنان

تصویر ۳-۷. ساکولاسیون قدامی رحم بارداری به دیواره قدامی کاملاً ضعیف شده رحم و موقعیت غیر معمول فوندوس رحمی حقیقی توجه کنید.



یا MRI ضرورت یابد (Gardner, ۲۰۱۳; Grossenburg, ۲۰۱۱; van Beekhuizen, ۲۰۰۳).

با ادامه رشد رحم، رحم گیر کرده در طول یک تا ۲ هفته خودبخود به وضعیت خود برمی گردد. کاتتر ساکن در محل یا کاتتر متناوب ممکن است به صورت موقت برای تخلیه مثانه لازم باشد. موارد مداوم نیازمند بازگرداندن رحم به وضعیت خودش با دست می باشند. پس از کاتتریزاسیون مثانه، در حالی که زن در وضعیت چمباتمه قرار داده شده است، معمولاً می توان رحم را با فشار به خارج از لگن راند. در اغلب موارد، بهترین روش برای انجام این کار، اعمال فشار انگشت از داخل رکتوم است. رخت زایی در حالت هوشیار، بی حسی نخاعی، یا بی هوشی عمومی ممکن است ضرورت یابد. پس از اصلاح وضعیت، کاتتر تا هنگام بازگشت تونوسیتة مثانه، در جای خود باقی گذارده می شود. قراردادن یک رحم بند (پساری) نرم به مدت چند هفته، معمولاً از گیرافتادگی مجدد جلوگیری می کند.

لتیری و همکارانش (۱۹۹۴)، هفت مورد از گیرافتادگی رحم را شرح داده اند که با انجام این اقدامات ساده، برطرف نشده اند. در دو زن، لاپاراسکوپي در هفته ۱۴ به کار گرفته شد تا با استفاده از رباط های گرد جهت اعمال کشش، وضعیت رحم تغییر داده شود. از سوی دیگر، در مطالعه موردی، از کولونوسکوپي برای خارج

شدید اکتسابی یا مادرزادی می تواند منجر به عوارض بارداری شود.

آنته فلکسیون عبارت است از فلکسیون فوندوس رحم به سمت قدام (نسبت به سرویکس در صفحه ساژیتال). درجات شدید آنته فلکسیون معمولاً هیچ مشکلی را در اوایل دوران بارداری ایجاد نمی کنند، ولی با گذشت زمان، و به ویژه هنگامی که دیواره شکمی شل باشد (مثلاً در دیاستاز رکتوس ها یا فتق شکمی)، رحم ممکن است به طرف جلو بیافتد. این حالت ممکن است چنان شدید باشد که فوندوس در زیر لبه تحتانی سمفیز قرار گیرد. گاهی این وضعیت غیرطبیعی رحم، مانع از انتقال صحیح انقباضات زایمانی می شود، ولی معمولاً با تغییر دادن وضعیت و استفاده از بایندر شکمی، می توان بر این مشکل غلبه کرد.

رتروفلکسیون عبارت است از فلکسیون فوندوس رحم در صفحه ساژیتال. رحم رتروفلکس در حال رشد، ممکن است گاهی در فضای خالی استخوان خاجی، گیر بیافتد. علایم مربوطه عبارتند از ناراحتی شکمی، فشار بر لگن، و اختلال عملکرد دفع ادرار یا احتباس ادرار. در معاینه دو دستی لگن، سرویکس در سمت قدام و در پشت سمفیز پوبیس خواهد بود، در حالی که رحم به صورت توده ای یافت می شود که همانند گوه وارد لگن شده است. برای تأیید تشخیص بالینی، ممکن است انجام سونوگرافی

گیرافتادگی رحم، وضعیت آناتومیک رحمی که به شدت جابجا شده است را باید در حین زایمان سزارین، و قبل از انجام هیستروتومی، به حالت اولیه بازگرداند. در برخی موارد، عدم اصلاح این وضعیت قرارگیری ممکن است مستلزم آن باشد که برش هیستروتومی خلفی داده شود (Rood، ۲۰۱۴؛ Albayrak، ۲۰۱۱؛ Picone، ۲۰۰۶).

منابع

- Acien P, Acien MI: The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. *Hum Reprod Update* 17:693, 2011
- Aksglaede L, Juul A: Testicular function and fertility in men and Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 168(4):R67, 2013
- Albayrak M, Benian A, Ozdemir I, et al: Deliberate posterior low transverse incision at cesarean section of a gravid uterus in 180 degrees of torsion: a case report. *J Reprod Med* 56(3-4):181, 2011
- Alborzi S, Asefjah H, Amini M, et al: Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri: feasibility and outcome. *Arch Gynecol Obstet* 291(5):1167, 2015
- Allen JW, Cardall S, Kirtijarukhajorn M, et al: Incidence of ovarian maldescent in women with müllerian duct anomalies: evaluation by MRI. *AJR* 198(4):W381, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. Committee Opinion No. 562, May 2013, Reaffirmed 2016
- American Fertility Society: The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 49:944, 1988
- Auchus RJ: Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 408:190, 2015
- Bermejo C, Martinez, Ten P, et al: Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35: 593, 2010
- Blanton EN, Rouse DJ: Trial of labor in women with transverse vaginal septa. *Obstet Gynecol* 101:1110, 2003
- Bradshaw KD: Anatomical disorders. In Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, et al (eds): *Williams Gynecology*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill Education, 2016
- Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, et al: Prevalence of Müllerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 94(1):9, 2000
- Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, et al: Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest* 40(7): 705, 2017
- Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al: Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38(4):371, 2011a
- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al: The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17(6):761, 2011b
- Dabirashrafi H, Mohammad K, Moghadami-Tabrizi N: Ovarian malposition in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol* 83:293, 1994
- Deans R, Banks F, Liao LM, et al: Reproductive outcomes in women with classic bladder exstrophy: an observational cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 206(6):496.e1, 2012
- DeJerney AH, Cholist I, Naftolin F: Structure and function of the fallopian tubes following exposure to diethylstilbestrol (DES) during gestation. *Fertil Steril* 36(6):741, 1981
- Deuch TD, Abuhamad AZ: The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of müllerian duct anomalies: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 27(3):413, 2008
- Dierickx J, Van Holsbeke C, Mesens T, et al: Colonoscopy-assisted reposition of the incarcerated uterus in mid-pregnancy: a report of four cases and a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 158(2):153, 2011
- Di Spiezo Sardo A, Campo R, Gordis S, et al: The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. *Hum Reprod* 30(5):104, 2015
- Donderwinkel PF, Dörr JP, Willemsen WN: The unicornuate uterus: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 47(2):135, 1992

کردن رحم گیر افتاده استفاده شد (Dierickx، ۲۰۱۱؛ ۲۰۱۴؛ Seubert Newell، ۱۹۹۹).

ساکولاسیون گیرافتادن دایم رحم باردار در داخل لگن است که می‌تواند سبب اتساع بیش از حد قطعه رحمی تحتانی شود (تصویر ۳-۷)، در موارد بسیار شدید، معمولاً انجام سونوگرافی و MRI برای مشخص ساختن وضعیت آناتومی ضروری است (Gottschalk، ۲۰۰۸؛ Lee، ۲۰۰۸). چنانچه ساکولاسیون، قابل ملاحظه باشد، انجام زایمان سزارین ضروری است، و اسپیرینگ (۱۹۷۸) بر اهمیت شناسایی این برهم خوردن وضعیت آناتومیک تأکید ورزیده است. واژن طولی که از بالای تراز سر جنینی عبور می‌کند و در اعماق لگن قرار گرفته است، از وجود ساکولاسیون یا بارداری شکمی حکایت دارد. کاتتر فولی اغلب در بالای تراز ناف لمس می‌شود! اسپیرینگ (۱۹۷۸) توصیه کرده است برش شکمی تا بالای ناف ادامه یافته و قبل از هیستروتومی، کل رحم از راه شکم خارج شود. بدین ترتیب، روابط آناتومیک صحیح به وضعیت اولیه خود بازگشته و از ایجاد برش‌های سهوی به داخل واژن و مثانه و یا از میان آنها پیشگیری می‌شود. متأسفانه، این اقدام ممکن است همواره امکان‌پذیر نباشد (Singh، ۲۰۰۷). سرانجام اینکه، دیورتیکول رحمی حقیقی نیز به اشتباه، ساکولاسیون رحمی تشخیص داده شده است (Rajiah، ۲۰۰۹).

این یک امر شایع است که رحم در حین بارداری، به سمت راست بچرخد. این چرخش رحمی در مواردی نادر، از ۱۸۰ درجه فراتر رفته و سبب پیچ‌خوردگی می‌شود. اکثر موارد پیچ‌خوردگی، از لیومیوم‌های رحمی، ناهنجاری‌های مولرین، نمایش نامطلوب جنین، چسبندگی‌های لگنی، و شل بودن دیواره شکم یا رباط‌های رحمی ناشی می‌شوند. جنین (۱۹۹۲) به نقد و بررسی ۲۱۲ مورد از این دست پرداخت و گزارش داد که علایم همراه می‌توانند شامل توقف زایمان، شکایات روده‌ای یا ادراری، درد شکم، هیپرتونوسیت رحم، خونریزی از واژن و هیپوتانسیون باشند.

اکثر موارد پیچ‌خوردگی رحم، در هنگام زایمان سزارین یافت می‌شوند. در برخی زنان، پیچ‌خوردگی را می‌توان پیش از عمل جراحی و با MRI تأیید کرد؛ در MRI، واژن پیچ‌خورده‌ای دیده می‌شود که به جای نمای طبیعی H- شکل خود، شکل X را به خود گرفته است (Nicholson، ۱۹۹۵). در اینجا نیز همانند

- Dove CK, Harvey SM, Spalluto LB: Sonographic findings of early pregnancy in the rudimentary horn of a unicornuate uterus: a two case report. *Clin Imaging* 47:25, 2017
- Dreisler E, Stampe Sørensen S: Müllerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. *Fertil Steril* 102(2):525, 2014
- Dr GW, Willihnganz-Lawson KH, Shnorhavorian M, et al: Successful pregnancy in patients with exstrophy-epispadias complex: a University of Washington experience. *J Pediatr Urol* 11(4):213.e1, 2015
- Edelman AB, Jensen JT, Lee DM, et al: Successful medical abortion of a pregnancy within a noncommunicating rudimentary uterine horn. *Am J Obstet Gynecol* 189:886, 2003
- Eswara JR, Kiehl S, Koyle MA, et al: The recommendations of the 2015 American Urological Association Working Group on Genitourinary Congenitalism. *Urology* 88:1, 2016
- Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, et al: Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 155:847, 1996
- Fedele L, Bianchi S, Zancanato G, et al: Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases. *Fertil Steril* 83(2):432, 2005
- Friedler S, Grin L, Liberti G, et al: The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 32(1):54, 2016
- Gardner CS, Jaffe TA, Hertzberg BS, et al: The incarcerated uterus: a review of MRI and ultrasound imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 201(1):223, 2013
- Ghi T, De Musso F, Maroni E, et al: The pregnancy outcome in women with incidental diagnosis of septate uterus at first trimester scan. *Hum Reprod* 27(9):267, 2012
- Golan A, Langer R, Neuman M, et al: Obstetric outcome in women with congenital uterine malformations. *J Reprod Med* 37:233, 1992
- Gottschalk EM, Siedentopf JP, Schoenborn I, et al: Prenatal sonographic and MRI findings in a pregnancy complicated by uterine sacculcation: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):582, 2008
- Graupera B, Pascual MA, Hereter L, et al: Accuracy of three-dimensional ultrasound compared with magnetic resonance imaging in diagnosis of müllerian duct anomalies using ESHRE-ESGE consensus on the classification of congenital anomalies of the female genital tract. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46(5):616, 2015
- Greaves R, Hunt RW, Zacharin M: Transient anomalies in genital appearance in some extremely preterm female infants may be the result of foetal programming causing a surge in LH and the over activation of the pituitary-gonadal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69(5):76, 2008
- Greenwell TJ, Venn SN, Creighton SM, et al: Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities. *BJU Int* 92:773, 2003
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al: Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7(2):161, 2001
- Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al: The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 31(1):2, 2016
- Groom KM, Jones BA, Edmonds DK, et al: Preconception transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 191(1):230, 2004
- Grossenburg NJ, Delaney AA, Berg TG: Treatment of a late second-trimester incarcerated uterus using ultrasound-guided manual reduction. *Obstet Gynecol* 118(2 Pt 2):436, 2011
- Haddad B, Louis-Sylvestre C, Poitout P, et al: Longitudinal vaginal septum: a retrospective study of 202 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 74(2):197, 1997
- Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM: Renal and urological abnormalities occurring with müllerian anomalies. *J Pediatr Urol* 9(1):27, 2013
- Hampton HL, Meeks GR, Bates GW, et al: Pregnancy after successful vaginoplasty and cervical stenting for partial atresia of the cervix. *Obstet Gynecol* 76:900, 1990
- Hatch EE, Troisi R, Wise LA, et al: Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol* 164:682, 2006
- Helszer Z, Dmochowska A, Szemraj J, et al: A novel mutation (c. 341A>G) in the SRY gene in a 46,XY female patient with gonadal dysgenesis. *Gene* 526(2):467, 2013
- Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 365:1304, 2011
- Hua M, Odibo AO, Longman RF, et al: Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 205(6):558.e1, 2011
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al: Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2:148, 2006
- Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, et al: Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 10(8):476, 2014
- Jensen JG: Uterine torsion in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:260, 1992
- Jiang JF, Xue W, Deng Y, et al: Gonadal malignancy in 202 female patients with disorders of sex development containing Y-chromosome material. *Gynecol Endocrinol* 32(4):338, 2016
- Johal NS, Bogris S, Mushtaq I: Neonatal imperforate hymen causing obstruction of the urinary tract. *Urology* 73(4):750, 2009
- Johannesson L, Järholm S: Uterus transplantation: current progress and future prospects. *Int J Womens Health* 8:43, 2016
- Jones ME, Boon WC, McInnes K, et al: Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(5):414, 2007
- Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al: Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 96(4):483, 2000
- Kaufman RH, Noller K, Adam E, et al: Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol exposed progeny. *Am J Obstet Gynecol* 148: 973, 1984
- Kenney PJ, Spirt BA, Leeson MD: Genitourinary anomalies: radiologic-anatomic correlations. *Radiographics* 4(2):233, 1984
- Khari NJ, Frazier AA, Brindle KA: The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. *J Ultrasound Med* 31(2):319, 2012
- Kriplani A, Kachhawa G, Awasthi D, et al: Laparoscopic-assisted uterovaginal anastomosis in congenital atresia of uterine cervix: follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 19(4):477, 2012
- Kumar N, Tayade S: Successful pregnancy outcome in an untreated case of concomitant transverse complete vaginal septum with unicornuate uterus. *J Hum Reprod Sci* 7(4):27, 2014
- Lee SW, Kim MY, Yang JH, et al: Sonographic findings of uterine sacculcation during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(4):595, 2008
- Lettieri L, Rodis JF, McLean DA, et al: Incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol Surv* 49:642, 1994
- Ludmir J, Jackson GM, Samuels P: Transvaginal cerclage under ultrasound guidance in cases of severe cervical hypoplasia. *Obstet Gynecol* 78:1067, 1991
- Ludwin A, Ludwin I, Pityński K, et al: Differentiating between a double cervix or cervical duplication and a complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Taiwan J Obstet Gynecol* 52(2):308, 2013
- Matthews D, Bath L, Högl W, et al: Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child* 102(10):975, 2017
- McCann-Crosby B, Chen MJ, et al: Non-classical congenital adrenal hyperplasia: targets of treatment and transition. *Pediatr Endocrinol Rev* 12(2):224, 2014
- McCann-Crosby B, Sutton VR: Disorders of sexual development. *Clin Perinatol* 42(2):395, 2015
- Miller WL, Auchus RJ: The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 32(1):81, 2011
- Mollo A, De Francis P, Colacurci N, et al: Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril* 91(6):2628, 2009
- Moore KL, Persaud TV, Torchia MG: The urogenital system. In *The Developing Human*. Philadelphia, Saunders, 2013, p 272
- Mucowski SJ, Herndon CN, Rosen MP: The arcuate uterine anomaly: a critical appraisal of its diagnostic and clinical relevance. *Obstet Gynecol Surv* 65(7):449, 2010
- Murphy C, Allen L, Jamieson MA: Ambiguous genitalia in the newborn: an overview and teaching tool. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24:236, 2011
- Nahum G, Stanislaw H, McMahon C: Preventing ectopic pregnancies: how often does transperitoneal transmigration of sperm occur in effecting human pregnancy? *BJOG* 111:706, 2004
- Nahum GG: Rudimentary uterine horn pregnancy: the 20th-century world-wide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 47:151, 2002
- Newell SD, Crofts JF, Grant SR: The incarcerated gravid uterus: complications and lessons learned. *Obstet Gynecol* 123(2 Pt 2 Suppl (2 Pt 2 Suppl 2)):423, 2014
- Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC, et al: Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. *Obstet Gynecol* 85(5 Pt 2):888, 1995
- Nielsen J, Wohler M: Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 26:209, 1990
- Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al: Perspectives in pediatric pathology, chapter 1. normal development of testicular structures: from the bipotential gonad to the fetal testis. *Pediatr Dev Pathol* 18(2):88, 2015a
- Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al: Perspectives in pediatric pathology, chapter 5. gonadal dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol* 18(4):259, 2015b
- Ocal G: Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3(3):105, 2011
- Oppelt P, Renner SP, Brucker S, et al: The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) Classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril* 84:1493, 2005

- Pabuçcu R, Gornel V: Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 81:1675, 2004
- Pados G, Tsolakidis D, Athanatos D, et al: Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 182:33, 2014
- Palmer JR, Hatch EE, Rao RS, et al: Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Am J Epidemiol* 154:316, 2001
- Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al: Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 183:795, 1992
- Picone O, Fubini A, Doumerc S, et al: Cesarean delivery by posterior hysterotomy due to torsion of the pregnant uterus. *Obstet Gynecol* 107(2 Pt 2):533, 2006
- Puscheck EE, Cohen L: Congenital malformations of the uterus: the role of ultrasound. *Semin Reprod Med* 26(3):223, 2008
- Rackow BW, Arici A: Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19(3):229, 2007
- Rajiah P, Eastwood KL, Gunn ML, et al: Uterine diverticulum. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 2):525, 2009
- Rall K, Eisenbeis S, Henninger V: Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 28(5):362, 2015
- Reichman D, Laufer MR: Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 24(2):193, 2010
- Reichman D, Laufer MR, Robinson BK: Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 91(5): 1886, 2009
- Roberts CP, Rock JA: Surgical methods in the treatment of congenital anomalies of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23(4):251, 2011
- Rock JA, Roberts CP, Jones HW Jr: Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol. *Fertil Steril* 94(5):1858, 2010
- Rolen AC, Choquette AJ, Semmens JP: Rudimentary uterine horn: obstetric and gynecologic implications. *Obstet Gynecol* 27:806, 1966
- Rood K, Markham KB: Torsion of a term gravid uterus: a possible cause of intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler findings. *J Ultrasound Med* 33(10):1873, 2014
- Saravolos SH, Cocksedge KA, Li TC: Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 14(5):415, 2008
- Seubert DE, Puder KS, Goldmeier P, et al: Colonoscopic release of the incarcerated gravid uterus. *Obstet Gynecol* 94:792, 1999
- Singh MN, Payappagoudar J, Lo J: Incarcerated retroverted uterus in the third trimester complicated by postpartum pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 109:498, 2007
- Spearing GJ: Uterine sacculation. *Obstet Gynecol* 51:115, 1978
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95(9):4133, 2010
- Tong J, Zhu L, Lang J: Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 121(2):173, 2013
- Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, et al: Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 215(3):322.e1, 2016
- Valle RF, Ekpo GE: Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 20(1):22, 2013
- Van Beekhuizen HJ, Bodewes HW, Tepe EM, et al: Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol* 102:1134, 2003
- Williams CE, Nakhal RS, Hall-Craggs MA, et al: Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *BJOG* 121(13):1653, 2014
- Woelfer B, Salim R, Banerjee S, et al: Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 98:1099, 2001
- Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG: Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *Am J Obstet Gynecol* 198:287 e1, 2008
- Wu QY, Li N, Li WW, et al: Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46,XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *BMC Urol* 14:70, 2014

فصل ۴



@khu_medical

فیزیولوژی مادر

بارداری ادامه پیدا می‌کنند. نکته جالب این‌جاست که زنی که باردار بوده، پس از زایمان و شیردهی، تقریباً به طور کامل به وضعیت قبل از بارداری خود برمی‌گردد. بسیاری از تغییرات وابسته به بارداری با تحریکات جنین و جفت تشدید می‌شود. عملاً تمامی سیستم‌های بدن دچار تغییر می‌شوند و این تغییرات به میزان چشمگیری معیارهای تشخیص و درمان بیماری‌ها را تغییر می‌دهند. بنابراین، درک این سازگاری‌ها در بارداری برای اجتناب از تفسیر اشتباه ضرورت دارد به علاوه، بعضی از تغییرات فیزیولوژیک می‌توانند بیماری زمینه‌ای را تشدید و یا علائم آن را پنهان سازند.

سیستم تناسلی

سیستم تناسلی

پستان‌ها

پوست

تغییرات متابولیک

تغییرات خونی

سیستم قلبی - عروقی

سیستم تنفسی

سیستم ادراری

سیستم گوارشی

سیستم اندوکرین

سیستم عضلانی - اسکلتی

سیستم عصبی مرکزی

رحم

در یک زن غیر باردار، رحم ساختاری نسبتاً توپر با وزن حدود ۷۰ گرم است که حفره‌ای با گنجایش ۱۰ سی‌سی یا کمتر دارد. در طی بارداری، رحم به یک عضو عضلانی با دیواره نسبتاً نازک تبدیل می‌شود که ظرفیت کافی برای سازگاری با جنین، جفت و مایع آمنیونی را دارد. حجم کلی محتویات رحم در زمان ترم به طور متوسط ۵ لیتر است، ولی می‌تواند به ۲۰ لیتر یا بیشتر نیز برسد؛ لذا در پایان بارداری رحم به ظرفیتی رسیده که ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیش از دوره قبل از بارداری است. افزایش همزمان وزن رحم نیز به همین صورت است و در زمان ترم، وزن آن حدود ۱۱۰۰ گرم می‌باشد.

در طی بارداری، بزرگی رحم شامل کشیده شدن و

اندام‌های مادری به میزان کمتر یا بیشتری تحت تأثیر بارداری واکنش نشان می‌دهند ولی به صورت طبیعی، مشخص‌ترین تغییرات در دستگاه تولیدمثل مشاهده می‌شود و بالاخص در رحم است که افزایش قابل ملاحظه در اندازه آن را شامل می‌شود.

J. Whitridge Williams (1903)

در اولین ویرایش این متن، ویلیامز تنها ده صفحه را به فیزیولوژی بارداری و نیمی از آن را به رشد رحم اختصاص داد. بسیاری از تغییرات بلافاصله بعد از لقاح رخ می‌دهند و در طول

در این لایه، هر سلول دارای دو انحناء است، لذا وقتی دو سلول در هم فرو می‌روند، تقریباً شکل عدد هشت انگلیسی (8) را می‌سازند. این آرایش از اهمیت بسیاری برخوردار است، زیرا زمانی که سلول‌ها پس از وضع حمل منقبض می‌شوند، عروق خونی سوراخ‌کننده را مسدود می‌کنند تا جلوی خونریزی را بگیرند.

اندازه، شکل و موقعیت رحم

در چند هفته اول بارداری، رحم شکل اصلی گلابی مانند خود را حفظ می‌کند، ولی با پیشرفت بارداری جسم و فوندوس رحم حالت گردتری یافته و در هفته ۱۲ تقریباً کروی می‌شوند. در نتیجه، طول رحم سریع‌تر از عرض آن افزایش یافته و شکل تخم‌مرغی (بیضی) به خود می‌گیرد. در پایان هفته ۱۲، رحم بزرگتر از آن است که به طور کامل در داخل لگن جای بگیرد. رحم با ادامه رشد خود با دیواره قدامی شکم تماس می‌یابد، روده‌ها را به سمت خارج و بالا جابجا می‌کند و آن قدر بالا می‌رود تا در نهایت تقریباً به کبد می‌رسد. با صعود رحم از لگن، این عضو معمولاً دچار چرخش به راست می‌شود و این راست‌گردی (dextrorotation) احتمالاً ناشی از وجود رکتوسیگموئید در سمت چپ لگن می‌باشد. با بالا رفتن رحم، رباط‌های پهن و گرد دچار کشش می‌شوند.

در یک زن باردار ایستاده، محور طولی رحم مطابق با امتداد محور ورودی لگنی می‌باشد. دیواره شکمی از رحم حمایت می‌کند و اگر کاملاً شل نباشد، این ارتباط را بین محور طولی رحم و محور ورودی لگن حفظ می‌نماید. زمانی که زن باردار به پشت می‌خوابد، رحم به عقب می‌رود و بر روی ستون فقرات و عروق بزرگ مجاور آن می‌افتد.

■ قدرت انقباض رحمی

از اوایل دوران بارداری، رحم دچار انقباضات نامنظمی می‌شود که در حالت طبیعی درد ندارند. در سه ماهه دوم، با معاینه دو دستی می‌توان این انقباضات را تشخیص داد. از آنجایی که این پدیده ابتدا در سال ۱۸۷۲ توسط J.Braxton Hicks مورد توجه قرار

هیپرتروفی قابل توجه سلول‌های عضلانی است، در حالی که تولید میوسیت‌های جدید محدود است. همزمان با افزایش اندازه سلول‌های عضلانی، تجمع بافت فیبروز به ویژه در لایه عضلانی خارجی و همچنین افزایش قابل توجه بافت الاستیک مشاهده می‌شود. شبکه ایجاد شده، موجب افزایش قدرت دیواره رحمی می‌شود. اگرچه دیواره‌های جسم رحم در طی اولین ماه‌های بارداری به طور قابل توجهی ضخیم‌تر می‌شوند، ولی با پیشرفت بارداری ضخامت آنها به تدریج کاهش می‌یابد، به طوری که میومتر در زمان ترم تنها حدود ۱-۲cm ضخامت دارد. از خلال این دیواره نرم و انعطاف‌پذیر عموماً می‌توان جنین را لمس نمود.

در اوایل بارداری، هیپرتروفی رحمی احتمالاً بیشتر توسط عملکرد استروژن و شاید توسط پروژسترون تحریک می‌شود. لذا، تغییرات رحمی مشابهی نیز در بارداری نابجا دیده شده‌اند. ولی پس از حدود هفته ۱۲، افزایش اندازه رحم عمدتاً مربوط به فشار وارده از سوی محصولات در حال رشد بارداری می‌باشد. بزرگی رحم، بیش از همه در فوندوس رحم مشهود است. محل جفت نیز بر میزان هیپرتروفی رحمی مؤثر است، زیرا بخشی از رحم که در اطراف محل جفت قرار دارد سریع‌تر از بقیه آن بزرگ می‌شود.

ترتیب قرارگیری سلول‌های عضلانی

عضلات رحم در طی بارداری در سه لایه زیر قرار می‌گیرند:

۱. یک لایه شل مانند خارجی که بر روی فوندوس پهن شده و به درون رباط‌های مختلف گسترش می‌یابد.
 ۲. یک لایه میانی، که از شبکه متراکمی از فیبرهای عضلانی تشکیل یافته که توسط عروق خونی در تمامی جهات سوراخ شده‌اند.
 ۳. یک لایه داخلی، که از فیبرهای اسفنجی‌تر مانند در اطراف سوراخ‌های لوله‌های فالوپ و سوراخ داخلی سرویکس تشکیل یافته است.
- بخش اعظم دیواره رحمی از لایه میانی ساخته شده است.

گرفت، این انقباضات به نام وی شناخته شده‌اند. این انقباضات به طور غیرقابل پیش‌بینی، تصادفی و معمولاً نامنظم (غیر ریتمیک) ایجاد می‌شوند و شدت آنها از ۵ تا ۲۵mmHg متغیر است (Alvarez, ۱۹۵۰) تا آخرین هفته‌های بارداری، انقباضات براکستون هیکس^۱ اندک هستند، ولی در طی یک یا دو هفته آخر افزایش می‌یابند. در این زمان، انقباضات هر ۱۰ تا ۲۰ دقیقه ایجاد می‌شوند و حالت ریتمیک بیشتری می‌یابند. مطالعه فعالیت الکتریکی رحم، الگوهایی ناهم‌هنگ و در سطح پایین را در اوایل بارداری آشکار ساخته است؛ این الگوها تا زمان ترم به طور پیش‌رونده‌ای قوی‌تر و هماهنگ‌تر می‌شوند (Garfield, ۲۰۰۵؛ Rabotti, ۲۰۱۵). این هماهنگی در زنان چندزا دو برابر سریع‌تر از زنان نولی‌پار است. در اواخر بارداری، این انقباضات موجب ناراحتی شده و گاهی سبب درد زایمانی کاذب (False labor) می‌شوند.

■ جریان خون رحمی - جفتی

رساندن اغلب مواد ضروری برای رشد و متابولیسم جنین و جفت و دفع اغلب مواد زائد متابولیک، به خون‌رسانی کافی در فضای بین پرزی جفت بستگی دارد (فصل ۵). خون‌رسانی جفت وابسته به جریان خون کلی رحم است، و اندازه‌گیری هم‌زمان عروق رحمی، تخمدانی، و جانبی حتی با استفاده از آنژیوگرافی با تشدید مغناطیسی نیز در حال حاضر ممکن نیست (Pates, ۲۰۱۰). با استفاده از اولتراسوند برای مطالعه جریان‌های رحمی، مشخص شده است که جریان خون رحمی جفت در طول بارداری افزایش پیش‌رونده دارند و از ۴۵۰ mL/min در اواسط تریمستر به تقریباً ۵۰۰ تا ۷۵۰ mL/min در هفته ۳۶م می‌رسد (Wilson, ۲۰۰۷؛ Flo, ۲۰۱۴). این اندازه‌گیری مشابه اندازه‌گیری جریان خون شریان رحمی است که با استفاده غیرمستقیم از میزان کلیرانس اندروستن دیون و زنون - ۱۳۳ تخمین زده شده است (Edman, ۱۹۸۱؛ Kauppila, ۱۹۸۰). این مقادیر همچنین مقادیر قدیمی‌تر - ۵۰۰ تا ۷۵۰ mL/min - که با روش‌های تهاجمی به دست آمده بودند را نشان می‌دهند (Metcalfe, ۱۹۵۵؛ Browne, ۱۹۵۳). قاعدتاً، چنین جریان خون رحمی جفتی بسیار افزایش یافته‌ای به تطابق سیاهرگ‌های رحمی نیز

نیازمند است. افزایش قطر و اتساع عروقی که به دنبال آن ایجاد می‌شود می‌تواند منجر به واریس در عروق رحمی شود که در موارد نادری احتمال پارگی وجود دارد (Lim, ۲۰۱۴).

همانطور که در ابتدا گفته شد در مطالعات حیوانی، انقباضات رحمی چه به صورت خودبخودی و یا القایی باشد، جریان خون رحمی را نسبت به شدت انقباض کاهش می‌دهد (Assali, ۱۹۶۸). یک انقباض تتانیک سبب کاهش سریع در جریان خون رحمی می‌شود. در انسان‌ها، آنژیوگرافی داپلر سه بعدی نیز نشان داد که جریان خون رحمی طی انقباض کاهش می‌یابد (Jones, ۲۰۰۹). با استفاده از روشی مشابه، مقاومت به جریان خون در عروق مادری و جنینی در مرحله دوم زایمان در مقایسه با مرحله اول بیشتر بود (Baron, ۲۰۱۵). این نشان داد که جریان خون رحمی پایه در بارداری‌هایی که دچار عارضه محدودیت رشد جنین می‌شوند، کاهش می‌یابد، این جنین‌ها زایمان خودبخود را کمتر تحمل می‌کنند (Simeone, ۲۰۱۷؛ Ferrazi, ۲۰۱۱).

تنظیم جریان خون رحمی - جفتی

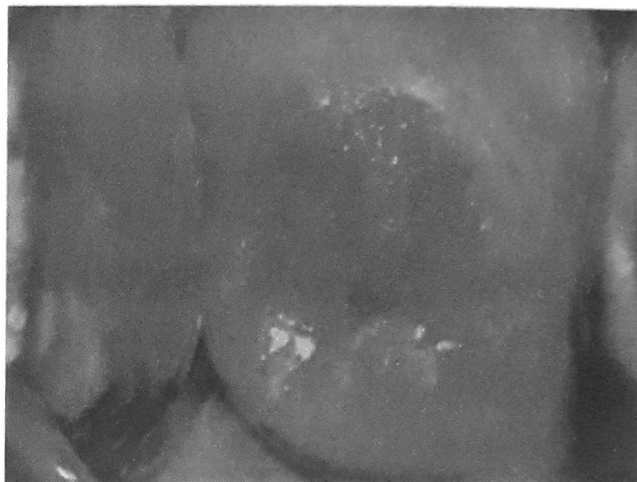
افزایش پیش‌رونده جریان خون مادری - جفتی در طی بارداری، عمدتاً ناشی از اتساع عروقی است. Palmer و همکاران (۱۹۹۲) نشان دادند که قطر شریان رحمی در هفته ۲۰ دو برابر می‌شود و سرعت سنجی (velocimetry) داپلر هم‌زمان، نشان‌دهنده افزایش متوسط به میزان ۸ برابر بوده است. به خاطر داشته باشید که میزان جریان خون در داخل رگ، متناسب با توان چهارم شعاع آن رگ افزایش می‌یابد. بنابراین، افزایش مختصر قطر شریان رحمی سبب افزایش چشمگیر ظرفیت جریان خون خواهد شد (Guyton, ۱۹۸۱). همان‌طور که ماندالا و اُسول (۲۰۱۱) نیز بررسی کرده‌اند، عروقی که خون‌رسانی تنه رحم را برعهده دارند، ضمن حفظ عملکرد انقباضی خود، متسع شده و طول می‌شوند. در نقطه مقابل، شریان‌های مارپیچی، که مستقیماً خون‌رسانی به جفت را برعهده دارند، متسع می‌شوند ولی قابلیت انقباض خود را به طور کامل از دست می‌دهند. این امر احتمالاً از تهاجم درون عروقی تروفوبلاست نشأت می‌گیرد که سبب تخریب عناصر

آندوتلیال (eNOS) می‌شوند (Gummer, ۲۰۰۹؛ Mandala, ۲۰۱۱). نکته مهم دیگر، آن است که پیام‌دهی VEGF و PIGF در پاسخ به ترشح بیش از حد گیرنده محلول آنها - تیروزین کیناز شبه FMS محلول (*sFlt-1*) - توسط جفت - کاهش می‌یابد. همان‌طور که در فصل ۴۰ به تفصیل شرح داده شده است، افزایش سطوح sFlt-1 در بدن مادر سبب غیرفعال شدن و کاهش غلظت PIGF و VEGF موجود در گردش خون شده و مشخص شده است که از عوامل مهم در روند بیماری‌زایی پره‌اکلامپسی است.

✓ بارداری طبیعی، با مقاومت عروق نسبت به اثرات منقبض‌کننده نوراپی‌نفرین و آنژیوتانسین تزریق شده به داخل عروق نیز مشخص می‌شود. این فقدان حساسیت، سبب افزایش جریان خون رحمی - جفتی نیز می‌شود (Rosenfeld, ۲۰۱۲؛ ۱۹۸۱). مطالعات اخیر نیز نشان داده‌اند که ریلکسین می‌تواند به تنظیم کمپلیانس شریان رحمی کمک کند (Vodstrcil, ۲۰۱۲). به علاوه، روزنفلد و همکارانش (۲۰۰۸، ۲۰۰۵) کشف کرده‌اند که کانال‌های پتاسیمی دارای قدرت هدایت بالا نیز که در عضلات صاف عروق رحمی یافت می‌شوند، از طریق چندین واسطه و از جمله استروژن و اکسیدنیتریک، در تنظیم جریان خون رحمی - جفتی نقش دارند. در نقطه مقابل، به دنبال تزریق نیکوتین و کاتکول آمین به داخل عروق گوسفند، جریان خون رحمی و خون‌رسانی به جفت به شدت کاهش می‌یابد (Rosenfeld, ۱۹۹۷؛ ۱۹۷۶؛ Xiao, ۲۰۰۷). این کاهش خون‌رسانی به جفت، احتمالاً در اثر بیشتر بودن حساسیت بستر عروقی رحمی - جفتی به اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین (در مقایسه با حساسیت بستر عروق سیستمیک) ایجاد می‌شود.

■ سرویکس

تنها یک ماه پس از لقاح، سرویکس دچار نرم‌شدگی و سیانوز قابل توجهی می‌گردد. این تغییرات ناشی از افزایش عروق و ادم در تمامی سرویکس به دلیل تغییرات در شبکه کلاژنی و همچنین هیپرتروفی و هیپرپلازی غدد سرویکال می‌باشند (Straach, ۲۰۰۵؛ Peralta, ۲۰۱۵). اگرچه سرویکس حاوی تعداد کمی ماهیچه صاف است، ولی بخش عمده آن از بافت



تصویر ۴-۱. نمای بیرون‌زدگی سرویکس در بارداری از درون یک کولپوسکوپ. بیرون‌زدگی فوق، نشان‌دهنده اپی‌تلیوم استوانه‌ای در قسمت سرویکس می‌باشد.

عضلانی درون جداری می‌شود (فصل ۵).

اتساع عروقی در دوران بارداری، حداقل تا حدی ناشی از تحریک استروژنی است. برای مثال، پژوهشگران نشان داده‌اند که ۱۷ بتا - استرادیول اتساع شریان رحمی و کاهش مقاومت عروق رحمی می‌شود (Sprague, ۲۰۰۹). ژاونیو و همکارانش (۱۹۹۴) دریافتند که استرادیول و پروژسترون نیز همانند ریلکسین، در کاهش پایین دستی مقاومت عروقی در زنانی که سن حاملگی بالایی را می‌گذرانند، نقش دارند.

کاهش پایین دستی مقاومت عروقی، سبب افزایش سرعت جریان و نیروی کشش شکافنده در عروق بالادستی می‌شود. نیروی کشش شکافنده نیز به نوبه خود، سبب رشد عروق در دور تا دور محیط آنها می‌شود، و به نظر می‌رسد که اکسیدنیتریک - که نوعی متسع‌کننده عروقی قوی است - نقشی کلیدی در تنظیم این فرایند داشته باشد. آنچه مسلم است، نیروی کشش شکافنده آندوتلیال، استروژن، عامل رشد جفتی (PIGF)، و عامل رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) - که رگ‌زایی را به پیش می‌برد - همگی سبب تقویت تولید اکسید نیتریک و نیتریک اکسید سنتاز

بارداری با هیپرپلازی غدد اندوسرویکال و نمای بیش ترشحی (hypersecretory) این غدد، هر دو، همراه است (واکنش Arias-Stella). این امر، تشخیص سلول‌های غددی غیرطبیعی بر روی پاپ اسمیر را بسیار دشوار می‌سازد (Rosai, ۲۰۱۵).

تخمدان‌ها

در طی بارداری، تخمک‌گذاری متوقف می‌شود و بلوغ فولیکول‌های جدید به حال تعلیق در می‌آید. معمولاً تنها یک جسم زرد بارداری در تخمدان‌های زن باردار یافت می‌شود. احتمالاً این جسم زرد بیش از همه در ۶ تا ۷ هفته اول بارداری (۴ تا ۵ هفته پس از تخمک‌گذاری) فعال است و پس از آن مشارکت اندکی در تولید پروژسترون دارد. برداشتن جسم زرد به روش جراحی قبل از هفته ۷ موجب افت سریع پروژسترون سرمی مادر و سپس سقط خودبخودی می‌گردد (Csapo, ۱۹۷۳). البته، پس از این زمان برداشتن جسم زرد معمولاً موجب سقط نمی‌گردد. وقوع یک واکنش دسیدوایی خارج رحمی در رو و زیر سطح تخمدان‌ها در بارداری شایع است و ممکن است در زایمان سزارین قابل مشاهده باشد. این قطعات بافتی برجسته به آسانی خونریزی می‌کنند و ممکن است در نگاه اول، شبیه چسبندگی‌های تازه کنده شده باشند. واکنش‌های دسیدوایی مشابهی را می‌توان در سروز رحمی و در سایر اعضای شکمی لگنی و یا حتی خارج لگنی مشاهده نمود (Bloom, ۲۰۱۰). این نواحی، از مزانشیم تحت سلومی و در نتیجه تحریک پروژسترون نشأت گرفته و به لحاظ بافت‌شناختی، شبیه استرومای آندومتری درون رحمی تحریک شده توسط پروژستین به نظر می‌رسند (Kim, ۲۰۱۵).

قطر بسیار زیاد وریدهای تخمدانی که در زایمان سزارین مشاهده می‌شود، شگفت‌انگیز است. Hodgkinson (۱۹۵۳) دریافت که قطر پایک (pedicle) عروق تخمدانی در طی بارداری از ۰/۹cm به حدود ۴/۶cm در زمان ترم افزایش می‌یابد. به خاطر دارید که مقدار جریان یک ساختار لوله‌ای با افزایش قطر لوله زیادتر می‌شود.

همبند تشکیل شده است. آرایش مجدد این بافت همبند غنی از کلاژن، برای اعمال متنوعی مانند حفظ بارداری تا زمان ترم، اتساع جهت تسهیل زایمان و ترمیم پس از نفاس جهت تکرار موفقیت‌آمیز بارداری، ضرورت دارد (Meyers, ۲۰۱۵). همان‌طور که به تفصیل در فصل ۲۱ شرح داده خواهد شد، فرآیند ریش سرویکس شامل تغییر بافت همبند است که سبب کاهش غلظت کلاژن و پروتئولیکان و افزایش مقدار آب در مقایسه با سرویکس غیرباردار می‌شود.

تکثیر غدد سرویکس به قدری چشمگیر است که در پایان بارداری، تقریباً نیمی از کل حجم سرویکس را به خود اختصاص می‌دهند. این تغییرات طبیعی ناشی از بارداری، نشانگر گسترش یا بیرون‌زدگی (eversion) غدد ستونی و در حال تکثیر اندوسرویکس به بخش اکتوسرویکس می‌باشند (تصویر ۱-۴). چنین بافتی معمولاً قرمز رنگ و مخملی بوده و با کمترین ضربه‌ای (مثلاً برداشتن نمونه پاپ اسمیر) خونریزی می‌کند.

سلول‌های مخاطی اندوسرویکس مقادیر فراوانی موکوس غلیظ تولید می‌کنند که کمی پس از لقاح، کانال سرویکس را مسدود می‌نماید (Bastholm, ۲۰۱۷). این موکوس غنی از ایمونوگلوبولین‌ها و سیتوکاین‌ها است و ممکن است به عنوان یک سد ایمونولوژیک، از رحم در برابر عفونت‌ها محافظت نماید (Wang, ۲۰۱۴; Hansen, ۲۰۱۴). در شروع زایمان و شاید قبل از آن، این توپ مخاطی (mucus plug) کنده می‌شود و در نتیجه نمایش خونی (bloody show) ظاهر می‌شود. علاوه بر آن، قوام موکوس سرویکس در طی بارداری تغییر می‌یابد. در اکثر زنان باردار، موکوس سرویکسی پس از گسترش و خشک شدن روی یک لام شیشه‌ای، در اثر پروژسترون موجود در آن نمای بلوری و یا دانه تسییحی (beading) به خود می‌گیرد. در برخی زنان، در اثر نشت مایع آمنیونی، نمای شاخه‌دار شدن بلورها و یا فرینگ (Ferning) مشاهده می‌شود.

از نظر بافت‌شناسی، سلول‌های قاعده‌ای نزدیک به محل اتصال مخاط سنگفرشی و استوانه‌ای، احتمالاً از لحاظ اندازه، شکل و خصوصیات رنگ‌آمیزی برجسته و مشخص می‌باشند. این تغییرات، ناشی از استروژن در نظر گرفته می‌شوند. به علاوه،

ریلاکسین

این هورمون پروتئین طبق الگویی مشابه با hCG، توسط جسم زرد، دسیدوا و جفت ترشح می‌شود (فصل ۵). این هورمون در طیفی از بافت‌های غیرتناسلی، از جمله مغز، قلب و کلیه نیز ترشح می‌شود. علت ذکر ریلاکسین در اینجا آن است که ظاهراً یکی از اعمال بیولوژیک اصلی ریلاکسین مترشح‌ه توسط جسم زرد، ایفای نقش کلیدی در تسهیل بسیاری از سازگاری‌های فیزیولوژیک بدن مادر است (۲۰۱۵؛ Vachris؛ Conrad، ۲۰۱۳)، از جمله تغییر شکل بافت همبند دستگاه تناسلی در راستای تطابق آن با زایمان. به نظر می‌رسد ریلاکسین در شروع افزایش همودینامیک کلیوی و کاهش اسمولالیت سرم و افزایش کمپلیناس شریان رحمی که با بارداری طبیعی همراه است نیز نقش مهمی داشته باشد (۲۰۱۴a، Conrad). سطوح سرمی ریلاکسین برخلاف نام این ماده، نقشی در افزایش شلی مفاصل محیطی یا کمر بند لگنی در دوران بارداری ندارند (Marnach، ۲۰۰۳؛ ۲۰۱۲؛ Vilestod؛ ۲۰۱۲، Aldabe).

یافت می‌شوند؛ گمان می‌رود این امر حاصل افزایش پاسخ تخمدان‌ها به سطح نرمال hCG در گردش باشد (۲۰۱۵، Sarmiento Goncalves).

این کیست‌ها اگرچه معمولاً بی‌علامت هستند، ولی خونریزی داخلی در آنها ممکن است موجب درد شکمی شود (Amoah، ۲۰۱۱). علاوه بر آن، مردانه‌شدن مادر ممکن است حتی در ۳۰٪ از مادران روی دهد، هرچند مردانه شدن جنین بندرت گزارش شده است (۲۰۱۵، Malinowski). تغییراتی در مادر مانند کچلی گیجگاهی، هیرسوتیسم و کلیترومگالی، ناشی از سطوح بسیار بالای آندروستن دیون و تستوسترون می‌باشند. تشخیص عموماً براساس مشاهده تخمدان‌های بزرگ دوطرفه حاوی کیست‌های متعدد، در سونوگرافی و تحت شرایط بالینی مناسب صورت می‌گیرد. این وضعیت خود محدود است و معمولاً پس از وضع حمل دچار پسرفت خود بخودی می‌شود. درمان این کیست‌ها توسط Malinowski (۲۰۱۵) مورد نقد و بررسی قرار گرفته و در فصل ۶۳ به طور مفصل مورد بحث قرار گرفته است.

لوله‌های فالوپ

عضلات لوله‌های فالوپ که مزوسالپنکس هستند در طی بارداری هیپرتروفی اندکی پیدا می‌کنند. اپی‌تلیوم اندوسالپنکس تا حدی مسطح می‌شود. سلول‌های دسیدوایی در استرومای اندوسالپنکس ایجاد می‌شوند، ولی غشای دسیدوایی پیوسته‌ای ایجاد نمی‌کنند.

بسیار به ندرت ممکن است افزایش اندازه رحم باردار باعث پیچ‌خوردن لوله‌های فالوپ شود (۲۰۱۷، Macedo). این چرخش در حضور کیست‌های تخمدانی یا پاراتوبال شایع‌تر است (۲۰۱۵، Lee).

واژن و پرینه

در طی بارداری، افزایش عروق و خونرسانی به پوست و عضلات پرینه و فرج روی می‌دهد و بافت همبند فراوان زیر آنها نرم می‌شود. افزایش عروق بیش از همه در واژن و سرویکس مشاهده می‌شود و ویژگی بنفش رنگی به نام علامت چادویک (Chadwick sign) را ایجاد می‌نماید.

کیست‌های تکا - لوتئینی

این ضایعات تخمدانی خوش‌خیم، ناشی از تحریک فیزیولوژیک بیش از حد فولیکول‌ها هستند که اصطلاحاً واکنش شدید لوتئینی (hyperreactio luteinalis) نامیده می‌شود. این تخمدان‌های معمولاً کیستیک دوطرفه، به میزان متوسط تا بسیار شدید، بزرگ می‌شوند. این واکنش، معمولاً با افزایش قابل توجه سطوح hCG سرمی همراه است. اگرچه الگوی سلولی مربوط به واکنش شدید لوتئینی مشابه با لوتئوما می‌باشد، لذا جای شگفتی نیست که این ضایعات اغلب همراه با بیماری تروفوبلاستیک بارداری مشاهده می‌شوند (شکل ۲۰-۳). آنها اغلب در بارداری‌های همراه با جفت بزرگ، مانند دیابت، الوایمیونیزاسیون آنتی D، و جنین‌های متعدد مشاهده می‌شوند (۲۰۱۵، Malinowski). Hyperreactio luteinalis با پره‌اکلامپسی و هیپرتیروئیدی همراه است که می‌تواند عاملی برای افزایش خطر محدودیت رشد جنینی و زایمان پیش از موعد شود (۲۰۰۵، Malinowski؛ ۲۰۱۳، Lynn؛ ۲۰۱۴، Cavoretto). این کیست‌ها در بارداری‌هایی که از سایر جهات طبیعی هستند نیز

دوران بارداری به حالت اولیه خود باز گرداند و با استفاده از رحم‌بند (پساری) مناسب، در همان وضعیت نگه داشت.

در نقطه مقابل، ضعیف شدن حمایت فاسیایی بین واژن و مثانه می‌تواند سبب پرولاپس مثانه به داخل واژن یا همان سیستوسل شود. استاز ادرار ناشی از سیستوسل، فرد مبتلا را به عفونت مستعد می‌کند. بارداری نیز می‌تواند بی‌اختیاری ادرار ناشی از استرس (SUI) را تشدید کند، زیرا فشارهای مسدودکننده پیشابراه به قدر کافی افزایش نمی‌یابد تا فشار مثانه را که به‌طور پیشرونده‌ای افزایش می‌یابد، جبران کنند. بی‌اختیاری ادرار تقریباً ۲۰ درصد زنان در سه ماهه اول و ۴۰ درصد آنها در سه ماهه سوم را درگیر می‌کند. بیشتر موارد به بی‌اختیاری استرسی دچار هستند تا بی‌اختیاری اورژانسی (Losif, ۱۹۸۰; Franco, ۲۰۱۶; Abdullah, ۲۰۱۶). در زنان اول‌زا سن بارداری بیشتر از ۳۰ سال، چاقی، سیگار، یبوست و دیابت بارداری همگی عوامل خطر مرتبط با پیشرفت SUI در بارداری هستند (Sangsawang, ۲۰۱۴).

ضعیف شدن دیواره خلفی واژن، سبب ایجاد رکتوسل می‌شود. اگر نقص حاصله، بزرگ باشد، ممکن است با مدفوع پُر شود و گهگاه فقط با کمک دست قابل تخلیه باشد. در حین زایمان، سیستوسل یا رکتوسل می‌توانند مانع نزول جنین شوند، مگر آنکه تخلیه شده و از مسیر نزول خارج گردند. در مواردی نادر، انتروسل با اندازه قابل ملاحظه نیز می‌تواند بداخل واژن برآمده شود. اگر توده در مسیر زایمان مشکل ایجاد کند، ساک هرنی و محتویات شکمی آن به آرامی کاهش داده می‌شود تا اجازه نزول به سر جنین داده شود.

پستان‌ها

در هفته‌های اول بارداری، زنان اغلب دچار حساسیت و پaresthiای پستان می‌شوند. پس از ماه دوم، پستان‌ها بزرگ می‌شوند و وریدهای ظریفی درست در زیر پوست مشاهده می‌شوند. نوک پستان‌ها به میزان قابل توجهی طولی‌تر و پیگمانته‌تر شده و قابلیت نعوظی بیشتری می‌یابند. پس از چند ماه اول، با ماساژ ملایم نوک پستان اغلب مایعی غلیظ و زرد رنگ (کلوستروم) از

افزایش قابل توجه میزان ترشحات سرویکس به درون واژن در طی بارداری، به صورت ترشحاتی سفید رنگ و نسبتاً غلیظ مشاهده می‌شود. pH واژن اسیدی و حدود ۳/۵ تا ۶ است؛ این امر ناشی از افزایش تولید اسید لاکتیک از گلیکوژن توسط لاکتوباسیل اسیدوفیل در ایبیتلیوم واژن می‌باشد. بارداری با افزایش ۱۰ تا ۲۰ برابری میزان شیوع کاندیدیاز و لولوواژینال به‌خصوص در سه ماهه دوم و سوم همراه است افزایش میزان عفونت احتمالاً ناشی از تغییرات ایمنولوژیکی و هورمونی و به‌دلیل ذخایر بیشتر گلیکوژن واژن می‌باشد (Aguin, ۲۰۱۵).

دیواره‌های واژن تغییرات چشمگیری می‌یابند که احتمالاً جهت آماده‌سازی برای اتساع در طی زایمان و وضع حمل روی می‌دهند. این تغییرات شامل افزایش چشمگیر ضخامت مخاط، شل شدن بافت همبند و هیپرتروفی سلول‌های عضلانی صاف می‌باشند.

پرولاپس اعضای لگنی

مطالعات تعیین پرولاپس اعضای لگنی (POP-Q) و سونوگرافی سه بعدی نشان می‌دهد که حمایت واژن در طی بارداری تغییر می‌کند. بالاخص، طول واژن، دیواره خلفی واژن و شل شدن هیاتوس، افزایش ناحیه هیاتال بالابرنده و فعالیت بیشتر الاستاز واژینال در سه ماهه اول همگی با زایمان واژینال خودبخودی بدون عارضه مرتبط هستند (Oliphant, ۲۰۱۴). ناحیه هیاتال در زنانی که زایمان واژینال داشته‌اند در مقایسه با زنانی که قبل از شروع لیبر و دردهای زایمانی یا به صورت زودرس سزارین داشته‌اند عریض‌تر می‌باشد. با این حال تمام زنان بعد از زایمان قابلیت اتساع بیشتری در ناحیه هیاتال دارند که به صورت بالقوه عاملی در اختلال عملکرد بعدی کف لگن می‌باشد (Van, ۲۰۱۵; Veelen).

در اثر پرولاپس اپیکال، سرویکس و گاهی بخشی از تنه رحم می‌تواند در اوایل دوران بارداری، به میزان متغیری از فرج بیرون بیفتد. رحم با رشد بیشتر، معمولاً از لگن بالاتر می‌رود و ممکن است سرویکس را نیز با خودش بالا بکشد. اگر رحم در وضعیت پرولاپس نده خود باقی بماند، ممکن است علائم کیفیافتگی در هفته‌های ۱۰ تا ۱۴ ایجاد شوند (فصل ۳). به عنوان اقدامی پیش‌گیرانه، موقعیت رحم را می‌توان در اوایل

حداقل یک تغییر پوستی فیزیولوژیک را در ۸۹ درصد زنان مورد معاینه پیدا کردند. پاتولوژی‌های پوستی در بارداری در فصل ۶۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

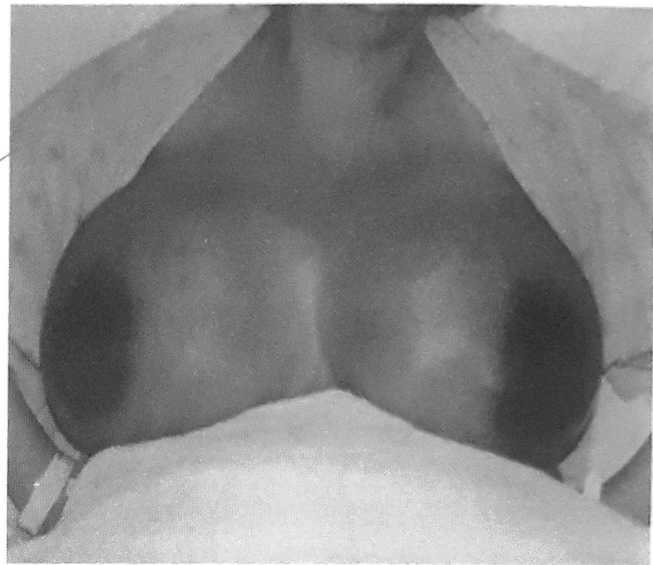
■ دیواره شکمی

بعد از اواسط بارداری، معمولاً خطوطی قرمز رنگ و کمی فرورفته بر روی پوست شکم و گاهی پستان‌ها و ران‌ها مشاهده می‌شوند. این خطوط را استریاهای بارداری (striae gravidarum) و یا «علائم کشش» (stretch marks) می‌نامند. در زنان مولتی‌پار، علاوه بر استریاهای قرمز رنگ مربوط به بارداری فعلی، خطوط نقره‌ای درخشان مربوط به آثار استریاهای قبلی نیز معمولاً مشاهده می‌شوند. در یک مطالعه، بر روی ۸۰۰ خانم اول‌زا، ۷۰ درصد افراد دچار استریای حاملگی بر روی شکم شدند؛ ۳۳ درصد بر روی پستان‌ها و ۴۱ درصد بر روی هیپ و ران‌ها استریا گرفتند (Picard, ۲۰۱۵). قوی‌ترین عوامل خطر ساز شامل جوان‌تر بودن سن مادر، سابقه خانوادگی و وزن قبل از بارداری و اضافه وزن در حین بارداری بود. علت ایجاد استریای بارداری نامشخص بوده، و هیچ‌گونه درمان قطعی برای آنها وجود ندارد (Korgavkar, ۲۰۱۵).

گهگاه، ماهیچه‌های دیواره شکمی طاقت فشار وارده را نیاورده و عضلات رکتوس در خط وسط از هم جدا می‌شوند؛ این امر موجب ایجاد جداشدگی عضلاتی رکتوس (diastasis recti) به میزان متغیر می‌گردد. در صورتی که این حالت شدید باشد، بخش قابل توجهی از دیواره قدامی رحم، تنها با پوست، فاسیای نازک شده و صفاق پوشانده شده و باعث بروز فتق‌های شکمی می‌گردد.

■ هیپرپیگمانتاسیون

این عارضه در ۹۰ درصد از زنان بروز می‌نماید. هیپرپیگمنتاسیون در زنانی که پوست تیره‌تری دارند، نمود بیشتری می‌یابد (Ikino, ۲۰۱۵). خط میانی پوست دیواره قدامی شکم که خط سفید (linea alba) نام دارد، به میزان قابل توجهی پیگمانته شده و به



تصویر ۴-۲. ژیگانتوماستی در زن نزدیک به ترم.

آنها ترشح می‌شود. در طی همین مدت، آرئول‌ها بزرگتر شده و پیگمانتاسیون بیشتری می‌یابند. برجستگی‌های کوچکی در سراسر آرئول پراکنده هستند که غدد مونتگومری (glands of Montgomery) نام دارند و همان غدد سباسه هیپرتروفیک می‌باشند. در صورتی که افزایش اندازه پستان‌ها بسیار شدید باشد، ممکن است استریاهایی مانند آنچه در شکم مشاهده شد، در آن ایجاد شوند. گاهی به ندرت ممکن است بزرگی پستان‌ها به طور پاتولوژیک شدید بوده (این حالت ژیگانتوماستی^۱ نام دارد - تصویر ۴-۲) و نیاز به مداخله جراحی پس از زایمان داشته باشد (Rezai, ۲۰۱۴; Eler Dos Reis, ۲۰۱۴).

در اکثر بارداری‌های طبیعی، اندازه پستان‌ها قبل از بارداری و میزان تولید شیر توسط آنها ارتباطی با یکدیگر ندارند (Hartmann, ۲۰۰۷). تغییرات عملکردی و بافتی پستان‌ها در اثر بارداری و شیردهی، در فصل ۳۶ با جزئیات بیشتری بررسی شده‌اند.

پوست

تغییرات پوستی شایع هستند. Amaral و Fernandes (۲۰۱۵) تغییرات پوستی را در بیشتر از ۹۰۰ خانم باردار بررسی کردند. آنها

1- gigantomastia

جدول ۴-۱. افزایش انرژی مورد نیاز در طول بارداری طبیعی^a

میزان تجمع بافتی					
سه ماهه اول	سه ماهه دوم	سه ماهه سوم	کل میزان تجمع		
گرم در روز	گرم در روز	گرم در روز	گرم در ۲۸۰ روز		
۱۷	۶۰	۵۴	۱۲۰۰۰	افزایش وزن	
۰	۱/۳	۵/۱	۵۹۷	تجمع پروتئین	
۵/۲	۱۸/۹	۱۶/۹	۳۷۴۱	تجمع چربی	
انرژی مصرفی در بارداری، برحسب برآورد صورت گرفته از سرعت متابولیسم پایه و تجمع انرژی					
سه ماهه اول	سه ماهه دوم	سه ماهه سوم	کل میزان انرژی مصرفی		
کیلوژول در روز	کیلوژول در روز	کیلوژول در روز	مگاژول	کیلوکالری	
۰	۳۰	۱۲۱	۱۴/۱	۳۳۷۰	تجمع پروتئین
۲۰۲	۷۳۲	۶۵۴	۱۴۴/۸	۳۴۶۰۰	تجمع چربی
۲۰	۷۶	۷۷	۱۵/۹	۳۸۰۰	کارایی مصرف انرژی ^b
۱۹۹	۳۹۷	۹۹۳	۱۴۷/۸	۳۵۱۳۰	سرعت متابولیسم پایه
۴۲۱	۱۲۳۵	۱۸۴۵	۳۲۲/۶	۷۷۱۰۰	کل میزان انرژی مصرفی در بارداری

a. با فرض اینکه میانگین افزایش وزن در دوران بارداری، ۱۲ کیلوگرم باشد.

b. کارایی مصرف انرژی مواد غذایی برای تجمع پروتئین و چربی، ۰/۹۰ برآورد شده است.

مرکزی خارج می‌شوند. این وضعیت اغلب به عنوان خال، آنژیوم و یا تلائنژکتازی در نظر گرفته می‌شود. اریتم کف دست (palmar erythema) در بارداری مشاهده می‌شود. این دو وضعیت هیچ اهمیت بالینی ندارند و در اغلب زنان، کمی پس از زایمان ناپدید می‌شوند. آنها به احتمال زیاد، ناشی از افزایش استروژن خون می‌باشند. علاوه بر این ضایعات متمایز، افزایش جریان خون پوست در بارداری، سبب دفع میزان حرارت اضافی تولید شده در اثر افزایش متابولیسم می‌شود.

تغییرات مو

در طول زندگی، فولیکول موی انسان الگوی فعالیت دوره‌ای دارد که شامل دوره‌های رشد مو (فاز آناتژن)، دگرگونی مشتق از آپاتوز (فاز کاتاتژن) و دوره استراحت (فاز تلوزن) می‌باشد. براساس یک مطالعه که بر روی ۱۱۶ خانم باردار سالم انجام شد فاز آناتژن در بارداری طولانی می‌شود و میزان تلوزن بعد از زایمان افزایش می‌یابد (Gizlenti, ۲۰۱۴). هیچ‌کدام از آنها در بیشتر حامله‌ها تشدید نشد ولی افزایش ریزش مو در دوره نفاس بنام تلوزن افلوویوم خوانده می‌شود.

رنگ سیاه مایل به قهوه‌ای تیره در می‌آید و خط سیاه (linea nigra) نامیده می‌شود. گهگاه، لکه‌های قهوه‌ای نامنظمی با اندازه‌های متفاوت بر روی صورت و گردن تشکیل می‌شوند که کلوآسما یا ملاسمای بارداری نام دارند و همان به اصطلاح، ماسک بارداری می‌باشند. همچنین ممکن است پیگمانتاسیون آرئول‌ها و پوست نواحی تناسلی تشدید شود. این تغییرات پیگمانی پس از زایمان معمولاً ناپدید شده و یا حداقل به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابند. قرص‌های ضد بارداری نیز ممکن است موجب پیگمانتاسیون مشابهی شوند (Handel, ۲۰۱۴).

اطلاعات بسیار ناچیزی در مورد علت این تغییرات پیگمانی موجود است؛ البته میزان هورمون محرک ملانوسیت که یک پلی‌پپتید مشابه با کورتیکوتروپین است، در سرتاسر بارداری افزایش قابل توجهی می‌یابد. همچنین گزارش شده که استروژن و پروژسترون نیز تأثیرات مشابهی در تحریک ملانوسیت دارند.

تغییرات عروقی

آنژیوم‌های معروف به عنکبوت‌های عروقی (vascular spiders) برجستگی‌های پوستی ظریف و قرمز رنگی هستند که به ویژه بر روی صورت، گردن، بخش فوقانی قفسه سینه و بازوها ایجاد می‌شوند و دارای انشعاباتی هستند که از ضایعه

جدول ۴-۲. بررسی افزایش وزن براساس مؤلفه‌های مرتبط با بارداری				
افزایش تجمعی وزن براساس گرم در:				
هفته ۴۰	هفته ۳۰	هفته ۲۰	هفته ۱۰	بافت‌ها و مایعات
۳۴۰۰	۱۵۰۰	۳۰۰	۵	جنین
۶۵۰	۴۳۰	۱۷۰	۲۰	جفت
۸۰۰	۷۵۰	۳۵۰	۳۰	مایع آمنیونی
۹۷۰	۶۰۰	۳۲۰	۱۴۰	رحم
۴۰۵	۳۶۰	۱۸۰	۴۵	پستان‌ها
۱۴۵۰	۱۳۰۰	۶۰۰	۱۰۰	خون
۱۴۸۰	۸۰	۳۰	۰	مایع خارج عروقی
۳۳۴۵	۳۴۸۰	۲۰۵۰	۳۱۰	ذخایر (چربی) مادری
۱۲۵۰۰	۸۵۰۰	۴۰۰۰	۶۵۰	جمع کل

متوسط در طی بارداری، حدوداً ۱۲/۵ کیلوگرم و یا ۲۷/۵ پوند می‌باشد و این مقدار در مطالعات مختلف و در کلیه زمان‌ها ثابت باقی مانده است (Jebeile, ۲۰۰۶؛ Hytten, ۱۹۹۱). جنبه‌های مادری افزایش وزن در جدول ۴-۲ و فصل ۹ بیشتر مورد بحث قرار گرفته‌اند.

■ متابولیسم آب

افزایش احتباس آب، یکی از تغییرات فیزیولوژیک طبیعی در بارداری به شمار می‌رود. این احتباس، حداقل تا حدی ناشی از افت اسمولالیت پلاسما (به میزان حدود ۱۰ mOsm/kg) می‌باشد؛ این حالت در اثر تنظیم مجدد آستانه‌های اسموتیک برای تشنگی و همچنین ترشح وازوپرسین روی می‌دهد (Davison, ۱۹۸۱؛ Lindheimer, ۲۰۰۱). همانگونه که در تصویر ۴-۳ نشان داده شده، این پدیده از اوایل بارداری آغاز می‌شود.

در زمان ترم، میزان آب موجود در جنین، جفت و مایع آمنیونی به حدود ۳/۵ لیتر می‌رسد. ۳ لیتر دیگر نیز در اثر افزایش حجم خون مادری و رشد رحم و پستان‌ها تجمع می‌یابد. بنابراین، حداقل میزان آب اضافه که در طی یک بارداری طبیعی در بدن زنان متوسط تجمع می‌یابد، حدود ۶/۵ لیتر است.

ادم گوده‌گذار (pitting) آشکار در مچ و ساق پا (به ویژه در پایان روز) در اغلب زنان باردار مشاهده می‌شود. این تجمع مایع که ممکن است حدود یک لیتر یا بیشتر باشد، ناشی از افزایش

تغییرات متابولیک

وزن باردار در پاسخ به نیاز بالای جفت و جنین در حال رشد، دچار تغییرات متابولیک فراوان و وسیعی می‌شود. در سه ماهه سوم بارداری، سرعت متابولیسم پایه مادر، تا ۲۰ درصد نسبت به حالت غیربارداری افزایش می‌یابد (Berggren, ۲۰۱۵). در بارداری‌های دوقلو، سرعت متابولیسم پایه ۱۰ درصد دیگر نیز افزایش پیدا می‌کند (Shinagawa, ۲۰۰۵). به عبارت دیگر، طبق تحلیل انجام شده توسط سازمان بهداشت جهانی (۲۰۰۴)، برآورد شده است که کل میزان انرژی اضافی مورد نیاز در بارداری طبیعی، در طول سه ماهه اول، دوم، و سوم، به ترتیب عبارتند از تقریباً ۷۷۰۰۰ کیلوکالری یا ۸۵ کیلوکالری در روز، ۲۸۵ کیلوکالری در روز، و ۴۷۵ کیلوکالری در روز (جدول ۴-۱). Abeysekera و همکارانش (۲۰۱۶) گزارش کردند که تجمع چربی در زنان در طی بارداری علیرغم افزایش انرژی کل مصرفی و بدون تغییر قابل ملاحظه در دریافت انرژی رخ می‌دهد. این وضعیت نشان‌دهنده ذخیره مؤثرتر انرژی است.

■ افزایش وزن

بخش اعظم افزایش وزن طبیعی در طی بارداری، مربوط به رحم و محتویات آن، پستان‌ها و افزایش حجم خون و مایع خارج عروقی و خارج سلولی می‌باشد. بخش کمتری از این افزایش وزن، ناشی از تغییرات متابولیک می‌باشد که موجب تجمع آب سلولی و رسوب چربی و پروتئین (به اصطلاح ذخایر مادری) می‌گردند. میزان افزایش وزن

■ متابولیسم پروتئین

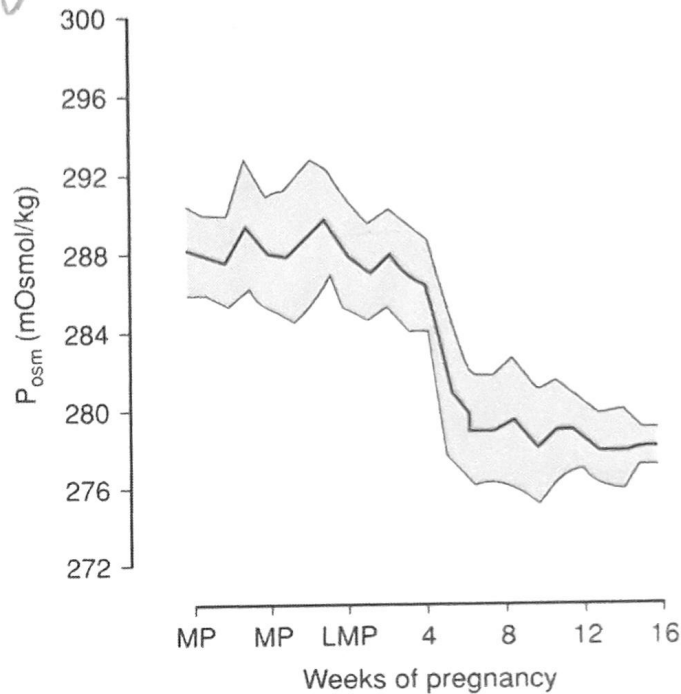
پروتئین موجود در محصولات بارداری، رحم و خون مادری چربی یا کربوهیدرات آن نسبتاً بیشتر است. در زمان ترم، جنین و جفت روی هم ۴ کیلوگرم وزن دارند و حاوی حدود ۵۰۰ گرم پروتئین، و یا تقریباً نیمی از افزایش کلی پروتئین در طی بارداری می‌باشند. ۵۰۰ گرم باقیمانده عمدتاً به صورت پروتئین انقباضی به رحم افزوده می‌شود، در پستان‌ها بیشتر به غدد اضافه می‌شود و یا به صورت هموگلوبین و پروتئین‌های پلاسمایی به خون مادر اضافه می‌شود.

غلظت اسیدهای آمینه در بخش جنینی، بالاتر از بخش مادری است و معمولاً به دلیل انتقال تسهیل شده از جفت عبور می‌کند (Panitchob, ۲۰۱۵; Cleal). افزایش غلظت اسیدهای آمینه عمدتاً با فرآیندی نه چندان مشخص توسط جفت تنظیم می‌گردد. بالاخص، انتقال جفتی در افراد مختلف و آمینواسیدهای مختلف، متفاوت می‌باشد به عنوان مثال، تیروزین در نوزاد پره‌ترم یک اسید آمینه ضروری است ولی در جنین این طور نیست (Vanden Akker, ۲۰۱۰, ۲۰۱۱). جفت نه تنها باعث افزایش غلظت اسیدهای آمینه در گردش خون جنین می‌شود، بلکه در سنتز پروتئین‌ها، اکسیداسیون و ترانس‌آمیناسیون برخی اسید آمینه‌های غیر ضروری نیز مشارکت دارد (Galan, ۲۰۰۹).

دریافت پروتئین مادری در مادرانی که تغذیه مناسبی داشته‌اند، شاخص مناسبی برای وزن تولد نیست (Chong, ۲۰۱۵). هنوز، یافته‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که توصیه‌های اخیر برای دریافت پروتئین احتمالاً بسیار اندک است. این دستورالعمل‌ها از روی افراد غیرباردار نوشته شده‌اند و احتمالاً مقدار نیاز معمول را بسیار کم تخمین می‌زنند. استفان و همکارانش (۲۰۱۵) دریافت پروتئین مادری و متابولیسم را به صورت آینده‌نگر تجزیه و تحلیل کردند. آنها میزان نیاز متوسط پروتئین در اوایل بارداری را ۱/۲۲g/kg/d و در اواخر بارداری ۱/۲۵g/kg/d برآورد کردند. این سطوح از میزان توصیه اخیر ۰/۸۸g/kg/d بالاتر است. نیاز روزانه دریافت پروتئین رژیم غذایی در طی بارداری در فصل ۹ بحث شده است.

■ متابولیسم کربوهیدرات

بارداری طبیعی با هیپوگلیسمی خفیف در حالت ناشتا، هیپرگلیسمی پس از صرف غذا و افزایش انسولین خون مشخص



تصویر ۳-۴. مقادیر متوسط (خط تیره) \pm انحراف معیارهای استاندارد اسمولالیت پلاسما (P_{osc}) (خطوط آبی) که در فواصل هفتگی، در ۹ زن از دوره قبل از لقاح تا هفته ۱۶ بارداری اندازه‌گیری شده‌اند. MP، دوره قاعدگی. آخرین دوره قاعدگی

فشار وریدی در زیر سطح رحم، در اثر انسداد نسبی ورید اجوف تحتانی می‌باشد. کاهش فشار اسموتیک کلئید بینابینی در اثر بارداری طبیعی نیز، در ایجاد ادم در اواخر بارداری نقش دارد (Pian, ۱۹۸۵).

مطالعات طولی انجام شده در زمینه ترکیب بدن، افزایش پیشرونده آب کلی بدن و توده چربی را در طی بارداری نشان داده‌اند. وزن اولیه مادر و افزایش وزن وی در طی بارداری، ارتباط چشمگیری با وزن تولد دارند (Lederman, ۱۹۹۹; Mardones-Santander, ۱۹۹۸). زنانی که تغذیه بیش از حد «Over-nourished» دارند، احتمال بیشتری دارد که نوزادان با وزن بالا به دنیا بیاورند حتی هنگامی که تست تحمل گلوکز آنها مختل نباشد (Di Benedetto, ۲۰۱۲).

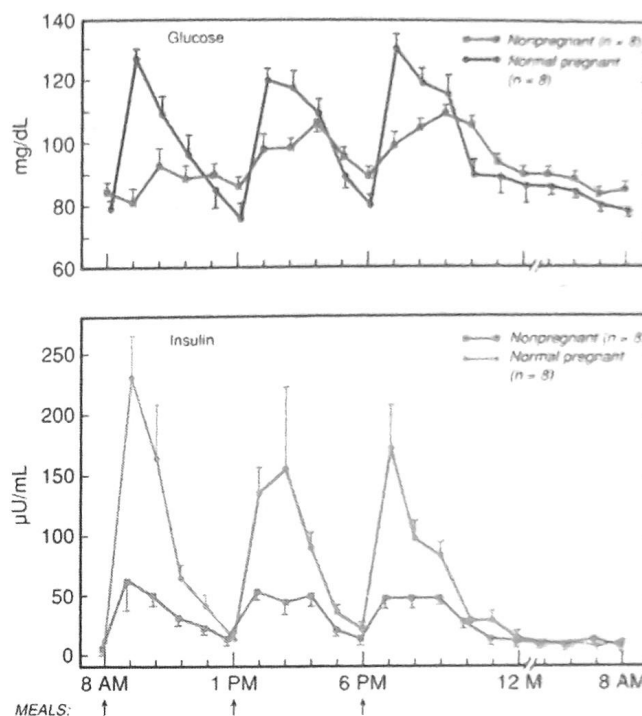
سیتوکین‌هایی مثل فاکتور نکروز تومور و هورمون‌های مشتق از چاقی مرکزی بویژه لپتین و تعامل آن با پرولاکتین، همگی بر مقاومت انسولین در بارداری نقش دارند. با این حال، مقاومت به انسولین تنها عامل افزایش سطح گلوکز پس از صرف غذا نیست. گلوکونئوژنز کبدی در بارداری دیابتی و غیردیابتی هر دو به‌خصوص در سه ماهه سوم افزایش می‌یابد (۲۰۱۵، Angueira).

در شب، زنان باردار به سرعت از وضعیت پس از صرف غذا (به صورت سطوح بالا و ثابت گلوکز) به وضعیت ناشتا (کاهش گلوکز و برخی اسید آمینه‌های پلاسما) تغییر حالت می‌دهند. در طی حالت ناشتا، غلظت پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد، تری‌گلیسریدها و کلسترول بالاتر می‌باشد. این تغییر سریع منابع انرژی از گلوکز به لیپید را که در اثر بارداری روی می‌دهد، گرسنگی تسریع شده (accelerated starvation) گویند. مطمئناً زمانی که گرسنگی در زن باردار طولانی شود، این تغییرات تشدید شده و کتونمی به سرعت ظاهر می‌شود.

■ متابولیسم چربی

غلظت لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌های پلاسما در طی بارداری افزایش چشمگیری می‌یابد (ضمیمه کتاب را ببینید). علل هیپرلیپیدمی مادر، عبارت‌اند از افزایش مقاومت به انسولین و تحریک استروژنی در دوران بارداری. افزایش سنتز لیپید و مصرف مواد غذایی، سبب تجمع چربی در بدن مادر در طول سه ماهه اول و دوم می‌شوند (Herrera, ۲۰۱۴). مع‌هذا در سه ماهه سوم، ذخیره‌سازی چربی کاهش یافته یا متوقف می‌شود. علت این امر، افزایش فعالیت لیپولیز است، و کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، سبب کاهش میزان برداشت تری‌گلیسرید موجود در گردش خون به داخل بافت چربی می‌شود. این تبدیل به وضعیت کاتابولیک، سبب می‌شود مادر از لیپیدها به عنوان منبع انرژی استفاده کرده و در نتیجه گلوکز و اسیدهای آمینه برای مصرف جنین حفظ شوند.

هیپرلیپیدمی مادری یکی از جالب توجه‌ترین و ثابت‌ترین تغییراتی است که در اواخر بارداری، در متابولیسم چربی‌ها روی می‌دهد. در طول سه ماهه سوم بارداری، سطح تری‌اسیل گلیسرول و کلسترول موجود در VLDL (لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین)، LDL (لیپوپروتئین‌های دارای چگالی پایین) و HDL (لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بالا)، در قیاس با زنان



تصویر ۴-۴. تغییرات روزانه گلوکز و انسولین پلاسما، در اواخر بارداری طبیعی.

می‌شود (تصویر ۴-۴). افزایش میزان پایه انسولین پلاسما در بارداری طبیعی، با پاسخ‌های منحصر به فرد فراوانی به مصرف گلوکز همراه است. به عنوان مثال، پس از مصرف خوراکی گلوکز، زنان باردار شواهدی از هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی طولانی‌مدت، همراه با سرکوب شدیدتر گلوکاگون از خود نشان دادند (Phelps, ۱۹۸۱). این مطلب را نمی‌توان با عنایت به افزایش متابولیسم انسولین توجیه نمود، زیرا نیمه عمر انسولین در طول بارداری تغییر نمی‌کند (Lind, ۱۹۷۷). این پاسخ با مقاومت محیطی نسبت به انسولین در اثر بارداری مرتبط است که احتمالاً جهت اطمینان از تأمین قند کافی برای جنین پس از صرف غذا ایجاد می‌شود. در حقیقت، تأثیر انسولین در اواخر بارداری طبیعی، ۳۰ تا ۷۰ درصد کمتر از زنان سالم غیر باردار می‌باشد (Lowe, ۲۰۱۴).

مکانیسم‌های مسئول این کاهش حساسیت انسولین شامل عوامل متعدد التهابی و اندوکراین می‌باشند (Angueira, ۲۰۱۵) به ویژه، هورمون‌های مرتبط با بارداری مثل پروژسترون، هورمون رشد مشتق از جفت، پرولاکتین و کورتیزول؛

حساسیت لپتین به مصرف غذا در بارداری مشخص شده است (Chehab؛ Vazquez، ۲۰۱۵). این «مقاومت لپتینی» برای ذخیره انرژی در طول بارداری و شیردهی پس از آن به کار گرفته می‌شود.

سطوح بالاتر لپتین در بارداری در موقعیت‌های خاص مثل چاقی مادر ممکن است بی‌فایده باشد. عملکرد لپتین به عنوان سیتوکین پیش التهابی در بافت چربی سفید است که می‌تواند تنظیم آبشار التهابی را مختل کند و منجر به اختلال عملکرد جفت در زنان چاق شود (Vazquez، ۲۰۱۵). به علاوه، سطوح غیرطبیعی افزایش یافته لپتین با پره‌اکلامپسی و دیابت بارداری مرتبط است (Bao، ۲۰۱۵؛ Taylor، ۲۰۱۵).

لپتین جنینی برای تکامل اندام‌های متعدد جنین که شامل پانکراس، کلیه، قلب و مغز می‌باشد، لازم است. سطوح جنینی با نمایه توده بدنی مادر (BMI) و وزن تولد مرتبط است. سطوح پایین‌تر با محدودیت رشد جنینی ارتباط دارد (Tsai، ۲۰۱۵؛ Briffa، ۲۰۱۵).

سایر آدیپوسیتوکین‌ها

ده‌ها هورمون با عملکرد متابولیک و یا التهابی به وسیله بافت چربی تولید می‌شوند. آدیپونکتین پپتیدی است که عمدتاً در بافت چربی مادری تولید می‌شود ولی در جفت تولید نمی‌شود (Haghiaci، ۲۰۱۴). سطوح آدیپونکتین با چاقی رابطه معکوس دارد و به عنوان یک حساس‌کننده قوی انسولین عمل می‌کند. علیرغم کاهش سطوح آدیپونکتین در زنان مبتلا به دیابت بارداری، ارزیابی‌های مستقیم برای پیش‌بینی پیشرفت دیابت مفید نیستند (Hauguel- de Mouzon، ۲۰۱۳).

گرلین پپتیدی است که عمدتاً توسط معده و در پاسخ به گرسنگی ترشح می‌شود. این پپتید با عوامل نورواندوکرین دیگر مانند لپتین، در تنظیم هموستاز انرژی همکاری می‌کنند. به علاوه گرلین در جفت یافت شده و احتمالاً در رشد جنین و تکثیر سلول نقش دارد (Gonzalez- Dominguez، ۲۰۱۶؛ Angelidis). همکارانش (۲۰۱۲) بسیاری از عملکردهای گرلین را در تنظیم عملکرد تولیدمثل بررسی کرده‌اند.

ویسفاتین پپتیدی است که اولین بار به عنوان فاکتور رشد لنفوسیت‌های B شناخته شد. اما عمدتاً در داخل بافت چربی تولید می‌شود. Mumtaz و همکارانش (۲۰۱۵) پیشنهاد کردند که سطوح افزایش یافته ویسفاتین و لپتین بر قدرت انقباض رحم

غیرباردار افزایش می‌یابد. در طول سه ماهه سوم، سطح متوسط کلسترول تام سرم، LDL-C، HDL-C و تری‌گلیسرید، به ترتیب حدوداً برابر است با 267 ± 30 mg/dL، 136 ± 33 mg/dL، 81 ± 17 mg/dL و 245 ± 73 mg/dL (Lippi، ۲۰۰۷). پس از زایمان، غلظت این لیپیدها (و نیز لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها) کاهش می‌یابد. شیردهی، سطوح تری‌گلیسرید مادری را کاهش داده ولی HDL-C را افزایش می‌دهد. تأثیر شیردهی بر میزان کلسترول کلی و LDL-C نامشخص است (Gunderson، ۲۰۱۴).

هیپرلیپیدمی قدری به لحاظ تئوری نگران‌کننده است، زیرا با اختلال عملکرد اندوتلیوم همراه است. با این حال بعضی مطالعات دریافتند واکنش‌های وازودیلاتاسیون وابسته به اندوتلیوم، در طول بارداری عملاً بهبود می‌یابد (Saarelainen، ۲۰۰۶). بخشی از این مطلب، حاصل افزایش غلظت HDL - کلسترول است که احتمالاً با مهار اکسیداسیون لیپوپروتئین دارای چگالی پایین (LDL)، از اندوتلیوم محافظت می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان چندزا احتمالاً به فاکتورهای بجز هیپرکلسترولمی مادر، ارتباط دارد.

لپتین

در افراد غیرباردار، این هورمون پپتیدی، که عمدتاً توسط بافت چربی ترشح می‌شود، نقشی کلیدی در تنظیم چربی بدن و مصرف انرژی توسط آن دارد. مثلاً، لپتین در لانه‌گزینی، تکثیر سلول و رگ‌زایی اهمیت دارد (Vazquez، ۲۰۱۵). کمبود لپتین با عدم تخمک‌گذاری و ناباروری همراه است در حالی که جهش‌های مشخص لپتین چاقی بیش از حد ایجاد می‌کنند (Tsai، ۲۰۱۵).

از بین زنان باردار با وزن نرمال، سطوح سرمی لپتین افزایش یافته و در سه ماهه دوم به اوج خود می‌رسد و تا هنگام پایان بارداری به میزان دو تا ۴ برابر بیشتر از آنچه در زنان غیرباردار وجود دارد، می‌رسد. در زنان چاق، سطوح لپتین با چاقی مرتبط است (Tsai، ۲۰۱۵؛ Ozias، ۲۰۱۵). در تمام موارد، سطوح لپتین بعد از زایمان کاهش می‌یابد که نشان‌دهنده مقادیر مهم تولید شده توسط جفت است (Vazquez، ۲۰۱۵).

لپتین در تنظیم متابولیسم انرژی طی بارداری شرکت می‌کند. علیرغم افزایش غلظت لپتین در بارداری، کاهش

مکمل‌های کلسیم و ویتامین D در طول بارداری که نتیجه‌گیری‌های دقیق را ممکن نمی‌سازد، یکی از مشکلات است (De- Regil, ۲۰۱۶).

میزان منیزیم سرمی نیز در طی بارداری کاهش می‌یابد. Bardicef و همکاران (۱۹۹۵) نتیجه گرفتند که در حقیقت یک حالت تخلیه منیزیم خارج سلولی در بارداری روی می‌دهد. آنها دریافتند که در مقایسه با زنان غیر باردار، در بارداری طبیعی میزان منیزیم کلی و یونیزه به میزان قابل توجهی پایین‌تر است (Rylander, ۲۰۱۴). سطح سرمی فسفات در محدوده افراد غیرباردار است (Larsson, ۲۰۰۸). گرچه کلسی‌تونین تنظیم‌کننده مهم کلسیم و فسفات سرم است، اهمیت آن در رابطه با بارداری به خوبی شناخته نشده است (Olausson, ۲۰۱۲).

نیاز به ید به چندین دلیل در طول بارداری طبیعی افزایش می‌یابد (Moleti, Zimmermann; ۲۰۱۲). نخست آنکه، میزان تولید تیروکسین بدن مادر افزایش می‌یابد تا حالت یوتیروئیدی در بدن مادر حفظ شده و هورمون تیروئید نیز در اوایل دوران بارداری و پیش از آنکه عملکرد غده تیروئید جنین آغاز شود، به جنین منتقل گردد. دوم آنکه، تولید هورمون تیروئید جنینی در نیمه دوم بارداری افزایش می‌یابد. این امر سبب افزایش نیاز مادر به ید می‌شود، زیرا ید به سهولت از جفت عبور می‌کند. سوم آنکه، روش اصلی دفع ید از بدن، از طریق کلیه‌ها است. در همان اوایل بارداری، میزان پالایش گلوامرولی ید ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. لذا، به دلیل افزایش میزان تولید هورمون تیروئید، میزان ید مورد نیاز برای جنین، و افزایش میزان پالایش گلوامرولی، میزان یدی که مادر باید از طریق رژیم غذایی دریافت کند، افزایش می‌یابد. مع‌هذا، جفت، دارای توانایی ذخیره‌سازی ید است. مع‌هذا، هنوز مشخص نشده است که آیا ید ذخیره شده در جفت، می‌تواند جنین را در هنگام ناکافی بودن ید موجود در رژیم غذایی مادر محافظت کند یا خیر (Burns, ۲۰۱۱). کمبود ید در ادامه همین فصل و نیز در فصل ۵۸ به تفصیل بیشتر شرح داده خواهد شد. در آن سوی دیگر طیف، مکمل‌های مادری محتوی ید اضافی با هیپوتیروئیدی مادرزادی مرتبط هستند. این ناشی از خودتنظیمی در غده تیروئید است که بنام اثر ولف چایکوفی گفته می‌شود تا تولید تیروکسین را در پاسخ به افزایش مصرف ید محدود کند (Connelly, ۲۰۱۲).

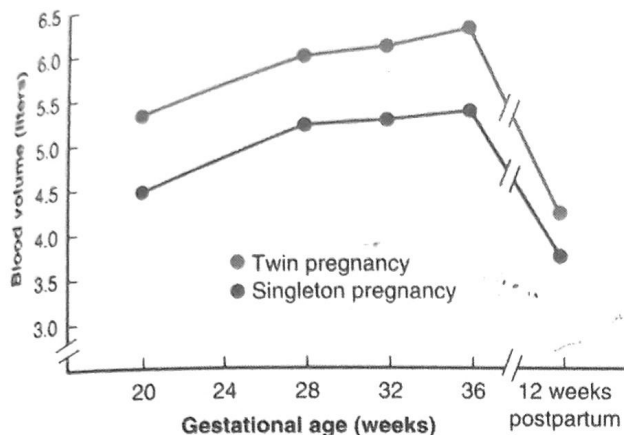
در مورد اکثر مواد معدنی دیگر، به جز احتباس آنها به میزان لازم جهت رشد، بارداری تغییرات اندکی در متابولیسم آنها ایجاد

تأثیر می‌گذارد. چنین یافته‌هایی اساس فیزیولوژیک این مشاهده است که جاقی مادری خطر زایمان ناکارآمد را افزایش می‌دهد.

■ متابولیسم الکترولیت‌ها و مواد معدنی

در طی بارداری طبیعی، حدود ۱۰۰۰ mEq سدیم و ۳۰۰ mEq پتاسیم در بدن تجمع می‌یابد (Lindheimer, ۱۹۸۷). اگرچه فیلتراسیون گلوامرولی سدیم و پتاسیم افزایش می‌یابد، ولی به دلیل افزایش بازجذب لوله‌ای آنها، دفع این الکترولیت‌ها در طی بارداری تغییر نمی‌کند (Brown, ۱۹۸۶, ۱۹۸۸). اگرچه بارداری با افزایش میزان کلی سدیم و پتاسیم همراه است، غلظت سرمی این الکترولیت‌ها کمی کاهش می‌یابد (ضمیمه کتاب). چندین مکانیسم این سطوح پائین‌تر را توضیح می‌دهند (Odutayo, ۲۰۱۲). در مورد پتاسیم، احتمالاً پتاسیم سبب افزایش حجم در بارداری می‌شود. با توجه به سدیم، تنظیم اسمزی تغییر کرده است و آستانه آزادسازی آرژنین وازوپرسین کاهش یافته است. این سبب احتباس آزاد آب و سطوح پائین سدیم می‌شود. میزان کلی کلسیم سرم (اعم از کلسیم یونیزه و غیر یونیزه) در طی بارداری کاهش می‌یابد که این امر، نشانگر کاهش غلظت آلبومین پلاسما و در نتیجه، کاهش مقادیر اتصالی کلسیم غیر یونیزه به پروتئین می‌باشد. البته، میزان کلسیم یونیزه سرم تغییری نمی‌یابد (Olausson, ۲۰۱۲).

جنین در حال تکامل، نیاز قابل توجهی را به هومئوستاز کلسیم مادر تحمیل می‌کند. به عنوان مثال، اسکلت جنین تا زمان ترم، نزدیک به ۳۰ g کلسیم را جذب می‌کند؛ ۸۰ درصد این مقدار در سه ماهه سوم بر روی سیستم اسکلتی جنین رسوب می‌کند. این تقاضا عمدتاً از طریق دو برابر شدن جذب روده‌ای کلسیم در مادر، برآورده می‌شود؛ این امر تا قسمتی با واسطه ۱، ۲۵ - دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ صورت می‌گیرد این سطوح بالاتر ویتامین D احتمالاً با دو برابر افزایش در سطوح پپتید مرتبط با PTH که از بافت‌های متعدد از جمله جفت تولید می‌شود، تحریک می‌گردد (Olausson, ۲۰۱۲; Kovacs, ۲۰۰۶). برای کمک به جبران، مصرف خوراکی کلسیم جهت جلوگیری از تخلیه بیش از حد کلسیم از بدن مادر ضروری است. فهرستی از تمام نیازمندی‌های روزانه در جدول ۹۵ آمده است. این امر به ویژه در نوجوانان باردار، که سیستم اسکلتی خود آنها در حال تکامل است، اهمیت دارد. متأسفانه، فقدان یافته‌های قوی به دلیل استفاده از



تصویر ۴-۵. افزایش حجم خون در بارداری دوقلویی (n=۱۰) و تک قلویی (n=۴۰). متوسط داده‌ها نشان داده شده است.

دو جزء پلاسما و اریتروسیت‌ها می‌باشد. اگرچه میزان افزوده شدن پلاسما به گردش خون مادر بیش از افزایش اریتروسیت‌ها است، افزایش حجم اریتروسیت‌ها نیز قابل توجه بوده و به طور متوسط ۴۵۰ mL می‌باشد (Pritchard, ۱۹۶۰). در طی بارداری طبیعی، هیپرپلازی متوسط اریتروئید در مغز استخوان مشاهده شده و شمارش رتیکولوسیت‌ها کمی افزایش یافته است. این تغییرات تقریباً به طور کامل مربوط به افزایش میزان اریتروپویتین در پلاسمای مادر هستند.

هماتوکریت و غلظت هموگلوبین

در طی بارداری طبیعی، به علت افزایش قابل توجه پلاسما، غلظت هموگلوبین و میزان هماتوکریت اندکی کاهش می‌یابد (ضمیمه کتاب را ببینید). در نتیجه، ویسکوزیته کلی خون کم می‌شود (Huisman, ۱۹۸۷). غلظت هموگلوبین در زمان ترم به طور متوسط ۱۲/۵ g/dL بوده و در تقریباً ۵ درصد از زنان، زیر ۱۱ g/dL می‌باشد. بنابراین هموگلوبین زیر ۱۱ g/dL به ویژه در اواخر بارداری بایستی غیر طبیعی در نظر گرفته شود؛ این امر معمولاً بیشتر ناشی از کمبود آهن است تا هیپرولمی مربوط به بارداری.

می‌کند. البته یک استثنای مهم، افزایش چشمگیر نیاز به آهن است که در بخش‌های بعد مورد بحث قرار می‌گیرد.

تغییرات خونی

■ حجم خون

حجم خون مادر در طول بارداری افزایش می‌یابد. پس از هفته‌های ۳۲ تا ۳۴، حجم خون مادر به طور متوسط ۴۰ تا ۴۵ درصد بیشتر از حجم خون وی در حالت غیربارداری است (Pritchard, ۱۹۶۵؛ Zeeman, ۲۰۰۹). میزان این افزایش حجم در میان زنان مختلف بسیار متفاوت است. در برخی زنان تنها افزایش خفیفی دیده می‌شود، در حالی که در سایرین حجم خون تقریباً ۲ برابر می‌شود. وجود جنین برای افزایش حجم خون مادر در طی بارداری ضرورت ندارد، زیرا این افزایش در برخی زنان دارای مول هیداتیدیفرم نیز مشاهده شده است (Pritchard, ۱۹۶۵).

هیپرولمی ناشی از بارداری، نقش‌های مهم و فراوانی دارد:

۱. تأمین نیازهای متابولیک رحم بزرگ شده و سیستم عروقی شدیداً هیپرتروفیک آن.
۲. فراهم ساختن مقادیر فراوانی مواد مغذی و عناصر ضروری جهت پشتیبانی از جفت و جنینی که به سرعت در حال رشد هستند.
۳. حفاظت از مادر و در نتیجه جنین، در مقابل آثار زیانبار اختلال بازگشت وریدی در حالت خوابیده به پشت و ایستاده.
۴. محافظت از مادر در برابر آثار مخرب خونریزی مربوط به زایمان.

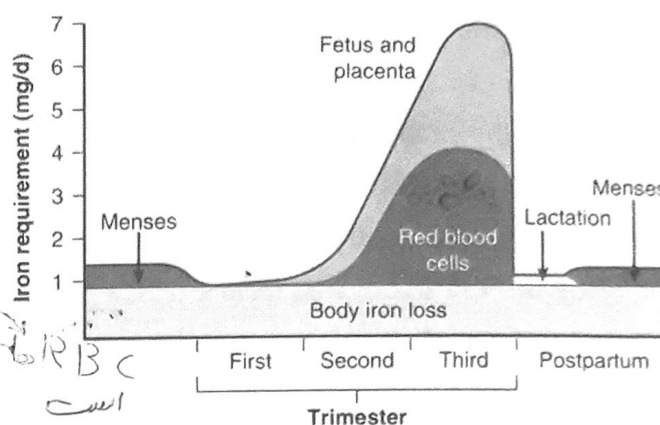
افزایش حجم خون مادری از سه ماهه اول آغاز می‌شود. در حقیقت، حدود ۱۲ هفته پس از آخرین قاعدگی، حجم پلاسما در مقایسه با دوره قبل از بارداری به میزان حدود ۱۵ درصد افزایش می‌یابد (Bernstein, ۲۰۰۱). همانگونه که در تصویر ۴-۵ نشان داده شده، حجم خون مادری با سرعت زیادی در طی سه ماهه دوم افزایش می‌یابد، سپس سرعت این افزایش در سه ماهه سوم بسیار کمتر شده، و در نهایت در هفته‌های آخر بارداری به میزان ثابتی می‌رسد. حجم خون در بارداری دوقلو به میزان بسیار بیشتری افزایش می‌یابد. افزایش حجم خون ناشی از افزایش هر

می‌باشد؛ حدود ۳۰۰mg به طور فعال به جنین و جفت منتقل می‌شود و حدود ۲۰۰mg نیز به طور طبیعی در طی روندهای دفعی مختلف (عمدتاً از راه سیستم گوارشی) از دست می‌رود. موارد ذکر شده، اجباری هستند و حتی در صورت ابتلای مادر به کمبود آهن نیز روی می‌دهند. افزایش متوسط حجم کلی اریتروسیت‌های در گردش (حدود ۴۵۰ سی‌سی) نیاز به حدود ۵۰۰mg دیگر آهن دارد، زیرا یک سی‌سی از اریتروسیت‌های طبیعی حاوی ۱/۱mg آهن می‌باشد.

همانطور که در تصویر ۴-۶ نشان داده شده است بخش عمده آهن مصرفی برای این موارد طی نیمه آخر بارداری مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین، نیاز به آهن در نیمه دوم بارداری بسیار زیاد بوده و به طور متوسط ۶ تا ۷mg در روز می‌باشد (Pritchard, ۱۹۷۰). از آنجایی که در اغلب زنان این مقدار از طریق ذخایر بدنی تأمین نمی‌شود، افزایش مطلوب در حجم اریتروسیت‌های مادری تنها در صورتی روی می‌دهد که آهن اگزوزن به میزان کافی تأمین شود. در صورت عدم مصرف آهن مکمل، با افزایش حجم خون مادر، غلظت هموگلوبین و میزان هماتوکریت دچار افت چشمگیری می‌شود. البته تولید گلبول‌های قرمز در جنین دچار اختلال نمی‌شود، زیرا حتی در مادران مبتلا به کم خونی شدید فقر آهن نیز، جفت آهن را از مادر گرفته و به جنین می‌رساند. در موارد شدید، ما حتی میزان هموگلوبین ۳ گرم بر دسی‌لیتر را نیز در مادران ثبت کرده‌ایم، ولی در جنین همان مادران، غلظت هموگلوبین معادل ۱۶ گرم بر دسی‌لیتر بوده است. مکانیسم‌های پیچیده تنظیم و انتقال آهن جفت، پیچیده هستند (McArdle, ۲۰۱۴؛ Koerig, ۲۰۱۴).

در صورتی که یک زن باردار سالم (فاقد کم خونی) آهن مکمل دریافت نکند، میزان آهن و فریتین سرم وی در اواسط بارداری کاهش می‌یابد. آنچه اهمیت دارد این است که سطوح هپسیدین در ابتدای بارداری کاهش می‌یابد (Koeing, ۲۰۱۴؛ Hedengran, ۲۰۱۶). همانطور که اشاره شد، کاهش سطح هپسیدین به انتقال آهن به جریان خون مادر از طریق فروپورتین در انتروسیت‌ها کمک می‌کند. کاهش سطح هپسیدین همچنین انتقال آهن به جنین از طریق فروپورتین در سن سیشیوتروفوبلاست را افزایش می‌دهد.

در زایمان طبیعی، ۵۰۰ تا ۶۰۰mL خون معمولاً از دست می‌رود و بنابراین همه آهن مادری که به صورت هموگلوبین به گردش خون مادری افزوده شده بود، دفع نمی‌شود



تصویر ۴-۶. نیاز تقریبی روزانه آهن در بارداری در یک خانم ۵۵kg.

■ متابولیسم آهن ذخایر آهن

محتوای کلی آهن در بدن یک زن بالغ طبیعی حدود ۲ تا ۲/۵ گرم بوده و تقریباً نصف میزان موجود در یک مرد طبیعی می‌باشد. بخش عمده این آهن در هموگلوبین یا میوگلوبین قرار داشته و لذا، ذخیره آهن در یک جوان طبیعی تنها حدود ۳۰۰mg است (Pritchard, ۱۹۶۴). اگرچه سطوح پائین‌تر آهن در زنان احتمالاً به دلیل از دست دادن خون حین قاعدگی است، عواملی دیگر نیز نقش دارند هپسیدین که هورمونی پپتیدی است و به عنوان یک تنظیم‌کننده هموستاتیک متابولیسم آهن سیستمیک عمل می‌کند. سطوح هپسیدین با التهاب افزایش می‌یابد ولی کمبود آهن و بعضی از هورمون‌ها از جمله تستوسترون، استروژن، ویتامین D و احتمالاً پرولاکتین سطح آن را کاهش می‌دهند (Wang, ۲۰۱۵؛ Liu, ۲۰۱۶). سطوح پائین‌تر هپسیدین با افزایش جذب آهن از طریق فروپورتین در انتروسیت‌ها همراه است (Camaschella, ۲۰۱۵).

نیاز به آهن

نیاز کلی به آهن در طی یک بارداری طبیعی حدود ۱۰۰۰mg

(Pritchard, ۱۹۶۵). مازاد آهن هموگلوبین به آهن ذخیره تبدیل می‌شود.

بارداران به اوایل به اوایل (یعنی بی) عملکردهای ایمنی او تسهیل ضد التهابی

بارداری با نوعی سرکوب عملکردهای ایمنی خونی و سلولی، جهت سازگاری با جنین به عنوان یک پیوند نیمه آلوگرافتی «بیگانه» همراه است که هر دو آنتی ژن پدري و مادري را دارد. تحملي که در رابطه بين مادر و جنين وجود دارد يك راز حل نشده پزشکی است. اين تحمل پیچیده است و شامل تطابق خاص سیستم ایمنی و تداخل بين ميكروبيوم مادر، دسیدوای رحم و تروفوبلاست می‌باشد. به‌خصوص، مناطقی از رحم که قبلاً استریل بوده‌اند با باکتری کلونیزه می‌شوند. در بسیاری از موارد، اعتقاد بر این است که میکروب‌ها مشترک هستند و نقش محافظتی دارند. در حقیقت، ارگانیسم‌های مشترک تکثیر بیماری‌زاهای خاصی را مهار می‌کنند. چندین مطالعه این ارتباطات را توضیح داده‌اند (Sisti, ۲۰۱۶; Racicot, ۲۰۱۵; Mor, ۲۰۱۵).

يك سازگاری ایمنی که تحمل و حفاظت را در رابطه مادر - جنین تسريع می‌کند، بروز مولکول‌های پیچیده سازگاری بافتی خاص (MHC) بر روی تروفوبلاست را شامل می‌شود. به یاد داشته باشید که تمام سلول‌های بدن دارای «نشانی» هستند که «خود» آنها را مشخص می‌کند و بنابراین بوسیله پاسخ‌های ایمنی مورد حمله قرار می‌گیرد. برای بیشتر سلول‌های بدن، این «نشان» به‌صورت MHC کلاس Ia شناخته می‌شود. اما، به اشتراک گذاردن MHC کلاس Ia سازگار برای دو فرد غیرخویشاوند نامعمول است. این مورد در تولیدمثل مشکل ساز می‌شود چون نیمی از جنین‌ها آنتی ژن‌های مشتق از پدر را به ارث می‌برند. برای دور زدن این مشکل سلول‌های تروفوبلاست، شکلی از MHC را نشان می‌دهند که بین افراد متفاوت نیست. این MHC «غیرکلاسیک» به عنوان آنتی ژن لکوسیت انسانی کلاس Ib شناخته می‌شود و شامل HLA-F, HLA-E و HLA-G است. شناخته شدن این پروتئین‌های کلاس Ib توسط سلول‌های کشنده طبیعی که در داخل دسیدوا قرار دارند، فعالیت آنها را مهار کرده و سبب مهار ایمنی می‌شود (Djuristic, ۲۰۱۴). سازگاری دیگر ایمنی که سبب تحمل ایمنی می‌شود ناشی از تغییرات مهم در زیر گروه‌های لنفوسیت‌های CD4 T در بارداری است. اول، ایمنی با واسطه Th1 به ایمنی با واسطه Th2 تبدیل

می‌شود. در حقیقت، جزء ضد التهابی مهم بارداری شامل مهار سلول‌های Th1 و سلول‌های T سیتوتوکسیک (Tc) است. ترشح کمتر IL-2، اینترفرون α و TNF را برعهده دارند. به علاوه، پاسخ سرکوب شده Th1 لازمه تداوم بارداری است. این مورد بهبود بعضی اختلالات خودایمنی مثل آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروز و تیروئیدیت هاشیموتو (که بیماری‌های با واسطه ایمنی سلولی و به دنبال تحریک سیتوکین‌های Th1 هستند) در بارداری را توجیه می‌کند (Kumra, ۲۰۰۵). با مهار سلول‌های Th1، تنظیم افزایشی سلول‌های Th2 برای افزایش ترشح IL-4, IL-10 و IL-13 اتفاق می‌افتد (۲۰۰۳). این سیتوکین‌های Th2 ایمنی همورال یا بر پایه آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. بنابراین، بیماری‌های خودایمنی اساساً به وسیله اتوآنتی‌بادی‌ها میانجی‌گری می‌شوند مثلاً لوپوس اریتماتوی سیستمیک در صورتی که در ابتدای بارداری فعال باشد ممکن است شعله‌ور شود. اما انتقال به ایمنی با واسطه آنتی‌بادی دفاع مهمی در بارداری و ابتدای نفاس است. در مخاط سرویکس، سطوح بالای ایمنوگلوبین‌های A و G (IgA و IgG) در طی بارداری به میزان قابل ملاحظه‌ای بالا هستند و تویی مخاطی سرویکس غنی از ایمنوگلوبولین سدی را در برابر عفونت‌های صعودی ایجاد می‌کند (Wang, ۲۰۱۴; ۲۰۱۴). به صورت مشابه، IgG به جنین در حال رشد ظاهراً قبل از تولد، در سه ماهه سوم منتقل شده و ایمنی غیرفعال ایجاد می‌کند. به‌علاوه، ایمنوگلوبین‌ها به داخل شیر مادر در طول شیردهی نیز ترشح شده و دفاع نوزاد در مقابل عفونت‌ها را افزایش می‌دهد.

سایر زیرگروه‌های لنفوسیت‌های CD4 T ایمنی مخاطی و سدی ایجاد می‌کنند. این سلول‌های اختصاصی CD4⁺ به نام سلول‌های Th17 و سلول‌های Treg شناخته می‌شوند. سلول‌های Th17 سلول‌های پیش التهابی هستند و سیتوکین IL-17 و گیرنده‌های ارفان وابسته به گیرنده اسید رتینوئیک (RORs) را بیان می‌کنند. سلول‌های Treg فاکتور رونویسی جعبه سرچنگالی پروتئین ۳- (FOXP3) را بیان کرده و فعالیت تحملي را اعطا می‌کنند. در سه ماهه اول تغییر به سمت سلول‌های CD4 Treg است که در سه ماهه دوم به اوج خود می‌رسند و در هنگام زایمان کاهش می‌یابند (Figueiredo, ۲۰۱۶). این تغییر ممکن است سبب ایجاد تحمل در رابطه بين مادر و جنين شود (La, ۲۰۱۴). به‌خصوص، نقص در تغییرات زیرگروه‌های لنفوسیت

بارداری افزایش قابل توجهی می‌یابد (Gallery, ۱۹۸۱; Richani, ۲۰۰۵). سرانجام اینکه، سطوح پروکلسی‌تونین که نوعی پیش‌ساز طبیعی کلسی‌تونین است، در انتهای سه ماهه سوم و تا پایان چند روز نخست پس از زایمان افزایش می‌یابد. سطوح پروکلسی‌تونین در عفونت‌های شدید باکتریایی افزایش می‌یابد، ولی در عفونت‌های ویروسی و بیماری التهابی غیراختصاصی، همچنان پایین باقی می‌ماند. اما، سطوح اندازه‌گیری شده، پیشرفت کوریوآمینیوت بالینی یا آشکار را بعد از پارگی زودرس غشاها به خوبی پیش‌بینی نمی‌کند (۲۰۱۶, Thornburg).

■ انعقاد و فیبرینولیز

در طول یک بارداری طبیعی، فرایندهای انعقاد و فیبرینولیز، هر دو تقویت می‌شوند، اما کماکان این فرایندها در حالت تعادل باقی می‌مانند تا هموستاز حفظ گردد (۲۰۱۴, Kenny). شواهد فعال شدن آبشار انعقادی شامل افزایش غلظت تمامی فاکتورهای انعقادی (بجز فاکتورهای XI و XIII) هستند (جدول ۳-۴).

از پیش انعقادها، سطح و میزان تولید ترومبین در بارداری به طور پشیرونده در حال افزایش است (۲۰۱۲, McLean). فیبرینوژن پلاسما (عامل I) در زنان غیر باردار سالم به طور متوسط 300 mg/dL بوده و در محدوده 200 تا 400 mg/dL قرار دارد. در طی بارداری طبیعی، غلظت فیبرینوژن حدود ۵۰ درصد افزایش یافته و در اواخر بارداری به طور میانگین حدود 450 mg/dL می‌باشد و در محدوده بین 300 تا 600 mg/dL قرار دارد. که این امر نقش عمده‌ای در افزایش چشمگیر ESR دارد. همچنین، سطح فاکتور XIII فاکتور تثبیت‌کننده فیبرین - با پیشرفت حاملگی طبیعی کاهش قابل ملاحظه پیدا می‌کند (۲۰۱۴, Sharief).

نتیجه نهایی آبشار انعقادی، تشکیل فیبرین است؛ عملکرد اصلی سیستم فیبرینولیز، از بین بردن فیبرین اضافه است (تصویر ۲۹-۴۱). فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA)، پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند. پلاسمین موجب لیز فیبرین و تولید محصولات ناشی از تجزیه فیبرین (مانند D - دایمرها) می‌گردد. مطالعات مربوط به سیستم فیبرینولیز در زنان باردار، نتایجی متضاد به دست داده‌اند؛ با این حال اکثر مطالعات حکایت از آن دارند که فعالیت فیبرینولیتیک در طول بارداری طبیعی کاهش می‌یابد (۲۰۱۴, Kenny). همانطور که کانینگهام و

CD4 T می‌تواند با پیشرفت پره‌اکلامپسی مرتبط باشد.

■ لکوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها

همان‌طور که در ضمیمه کتاب نشان داده شده است، تغییرات شمارش لکوسیت‌ها در دوران بارداری، بالاتر از مقادیر مربوط به غیر بارداری بوده، و محدوده بالایی لکوسیت‌ها به 15000 در هر میکرولیتر نیز می‌رسند. در طی زایمان و اوایل دوره نفاس، این میزان افزایش قابل توجهی یافته و به 25 هزار و یا حتی بیشتر نیز برسد. علت این افزایش چشمگیر مشخص نیست، ولی همین حالت در طی و پس از ورزش سنگین نیز روی می‌دهد. این امر احتمالاً نشان‌دهنده پدیدار شدن مجدد لکوسیت‌هایی است که قبلاً از گردش خون فعال خارج شده بودند.

توزیع انواع سلولی لنفوسیتی نیز در طی بارداری تغییر چشمگیری می‌یابد. تعداد لنفوسیت‌های B به ویژه تغییر نمی‌کند ولی تعداد مطلق لنفوسیت‌های T افزایش یافته و دچار یک افزایش نسبی می‌شود. هم‌زمان، نسبت لنفوسیت‌های CD4 T به CD8 تغییر نمی‌کند (۱۹۸۸, Kühnert).

■ نشانگرهای التهابی

بسیاری از آزمون‌ها را نمی‌توان در طول بارداری جهت تشخیص التهاب به نحوی قابل اعتماد مورد استفاده قرار داد. به عنوان مثال، سطح آلکالین فسفاتاز لکوسیتی که جهت ارزیابی اختلالات میلوپرولیفراتیو مورد استفاده قرار می‌گیرد، از اوایل بارداری شروع به افزایش می‌کند. میزان پروتئین واکنشی C (CRP) که یک واکنش دهنده سرمی فاز حاد به شمار می‌رود، در اثر آسیب یا التهاب بافتی به سرعت افزایش می‌یابد. Anderson (۲۰۱۳), Watts (۱۹۹۱) میزان CRP را در طی بارداری طبیعی و زایمان اندازه‌گیری نمودند تا مقادیر طبیعی آن را به دست آورند. میانه میزان CRP در طی بارداری بالاتر از میزان آن در طی زایمان بیش از پیش افزایش می‌یافت. در ۹۵٪ از زنان بارداری که زایمان آنها هنوز آغاز نشده بود، میزان CRP $1/5 \text{ mg/dL}$ و یا کمتر بود و سن بارداری تأثیری بر مقادیر سرمی این پروتئین نداشت. شاخص دیگر التهابی به نام ESR (سرعت رسوب ارتروسیتی) نیز در طی بارداری طبیعی افزایش می‌یابد که این امر ناشی از افزایش گلوبولین‌ها و فیبرینوژن پلاسما است. فاکتورهای C3 و C4 کمپلمان نیز در سه ماهه دوم و سوم

جدول ۴-۳. تغییر در پارامترهای هموستاز طی یک بارداری طبیعی

باردار ترم	غیر باردار	پارامتر
$31/9 \pm 2/9$	$31/6 \pm 4/9$	PTT فعال شده (ثانیه)
473 ± 73^a	256 ± 58	فیبرینوژن (mg/dL)
$181/4 \pm 48/0^a$	$99/3 \pm 19/4$	فاکتور VII (%)
$144/5 \pm 20/1^a$	$97/7 \pm 15/4$	فاکتور X (%)
$136/2 \pm 19/5^a$	$105/5 \pm 14/1$	پلاسمینوژن (%)
$5/0 \pm 1/5$	$5/7 \pm 3/6$	tPA (ng/mL)
$97/5 \pm 33/3$	$98/9 \pm 13/2$	آنتی ترومبین III (%)
$62/9 \pm 20/5^a$	$77/2 \pm 12/0$	پروتئین C (%)
$49/9 \pm 10/2^a$	$75/6 \pm 14/0$	پروتئین S تام (%)

a: $P < 0.05$

داده‌ها به صورت «مقدار متوسط \pm انحراف معیار» نشان داده شده‌اند.

ساعت بعد از زایمان ۳۰ درصد کاهش می‌یابد، تا ۷۲ ساعت بعد از زایمان، بازگشت به میزان پایه وجود دارد (James, ۲۰۱۴).

پلاکت‌ها

بارداری طبیعی با تغییراتی در پلاکت‌ها نیز همراه است. در مطالعه‌ای دریافتند که شمارش متوسط پلاکتی در طی بارداری، نسبت به زنان غیرباردار گروه شاهد ($250,000$ پلاکت در میکرولیتر) کاهش خفیفی یافته است و به 213 هزار رسیده است (Boehlen, ۲۰۰۰). آنها ترومبوسیتوپنی را به صورت کاهش پلاکت‌ها به زیر صدک $2/5$ ، یعنی 116 هزار پلاکت در میکرولیتر تعریف نمودند. کاهش میزان پلاکت‌ها تا حدی ناشی از رقیق شدن خون است؛ ولی ممکن است در اثر افزایش مصرف پلاکت‌ها، که موجب تولید پلاکت‌های جوان تر و لذا بزرگ می‌شود نیز، ایجاد شود (Valera, ۲۰۱۰؛ Han, ۲۰۱۴). به علاوه، سطوح چندین مارکر فعال سازی پلاکت با افزایش سن بارداری بالا می‌رود ولی بعد از زایمان کاهش می‌یابد (Robb, ۲۰۱۰). به دلیل بزرگی طحال، ممکن است مؤلفه «هیپراسپلینسم» نیز در این میان نقش داشته باشد که در آن پلاکت‌ها به صورت زودرس تخریب می‌شوند (Kenny, ۲۰۱۴).

طحال

تا انتهای یک بارداری طبیعی، طحال تا حدود ۵۰ درصد نسبت به سه ماهه اول بزرگ می‌شود. (Maymon, ۲۰۰۷). به علاوه، گایر و همکارانش (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای بر روی ۷۷ زن باردار که

نلسون در سال ۲۰۱۵ گفتند این تغییرات موجب تشکیل فیبرین می‌شود. گرچه با افزایش سطح پلاسمینوژن در تضاد هستند، نتیجه آنها این است که بارداری یک وضعیت پیش انعقادی است. چنین تغییراتی منجر به کنترل هموستاز در طی بارداری نرمال و بویژه هنگام زایمان که احتمال از دست رفتن مقادیر زیادی خون وجود دارد، می‌شود.

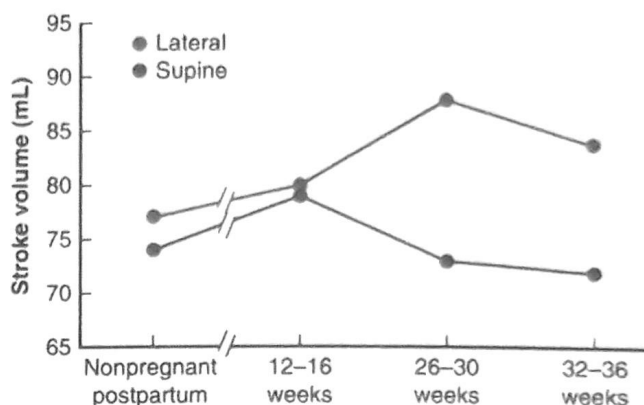
پروتئین‌های تنظیمی

تعدادی مهارکننده طبیعی انعقاد وجود دارند که شامل پروتئین C، پروتئین S، و آنتی ترومبین می‌باشند (تصویر ۵۲-۱). کمبود ارثی یا اکتسابی این پروتئین‌ها و سایر پروتئین‌های تنظیمی طبیعی، به طور کلی با عنوان ترومبوفیلی نامیده می‌شود که مسئول بسیاری از وقایع ترومبوآمبولیک در طی بارداری می‌باشد. این موارد با جزئیات بیشتر در فصل ۵۲ ذکر شده‌اند.

پروتئین C فعال شده، همراه با کوفاکتورهای پروتئین S و فاکتور V، با خنثی نمودن عوامل پیش انعقادی Va و VIIIa به عنوان یک عامل ضد انعقاد عمل می‌کنند. در طول بارداری، مقاومت به پروتئین C فعال شده به تدریج افزایش می‌یابد که این امر ناشی از تغییرات همزمان به صورت کاهش میزان پروتئین S آزاد و افزایش فاکتور VIII می‌باشد. بین سه ماهه اول و سوم، میزان پروتئین C فعال شده از حدود $2/4$ به $1/9$ U/mL می‌رسد و پروتئین S آزاد از $0/4$ به $0/16$ U/mL کاهش می‌یابد (Walker, ۱۹۹۷؛ Cunningham, ۲۰۱۵). سطح آنتی ترومبین تا ۱۳ درصد بین میانه بارداری و ترم کاهش می‌یابد و از این میزان پایه تا ۱۲

همکارانش (۲۰۱۵) دریافتند که در زنان نرمال و دارای اضافه وزن، هر دو، ضربان قلب بین هفته‌های ۱۲ و ۱۶ و نیز هفته‌های ۳۲ و ۳۶ افزایش پیدا می‌کند. بین هفته‌های ۱۰ و ۲۰، افزایش حجم پلاسما آغاز می‌شود که موجب بالارفتن پیش‌بار (preload) و در نتیجه افزایش قابل ملاحظه در حجم دهلیز چپ و کسر تخلیه می‌شود (Cong, ۲۰۱۵).

کاهش مقاومت عروقی سیستمیک و همچنین تغییرات روی داده در جریان ضربانی شریان‌ها، هر دو بر عملکرد بطنی در طی بارداری تأثیر می‌گذارند. عوامل متعددی در ایجاد این تغییرات کلی در عملکرد همودینامیک نقش دارند؛ این عوامل امکان تأمین نیازهای فیزیولوژیک جنین را فراهم آورده و در ضمن، یکپارچگی قلبی - عروقی مادر را حفظ می‌نمایند (Hibbard, ۲۰۱۴). تغییرات فوق در طی نیمه دوم بارداری، در تصویر ۴-۷ به‌طور خلاصه نمایش داده شده‌اند؛ این تصویر همچنین تأثیرات مهم وضعیت قرارگیری مادر را در طی بارداری بر وقایع همودینامیک نشان می‌دهد.



تصویر ۴-۷. مقادیر حجم ضربه‌ای بطن چپ در طی بارداری در مقایسه با ۱۲ هفته پس از بارداری (غیرباردار) در خانم با وزن طبیعی در وضعیت خوابیده به پشت و خوابیده به پهلو.

قلب

ضمن بالاتر رفتن تدریجی دیافراگم، قلب به سمت چپ و بالا جابجا می‌شود و در همان زمان تا حدی به دور محور بلند خود می‌چرخد. در نتیجه، رأس قلب از محل اصلی خود در حالت طبیعی، تا حدی به سمت خارج جابجا می‌شود و افزایش اندازه سایه قلب در تصاویر رادیوگرافی مشاهده می‌شود. علاوه بر همه اینها، زنان باردار به طور طبیعی دارای درجاتی از افوزیون خوش خیم پریکارد هستند که ممکن است اندازه سایه قلب را افزایش دهد (Enein, ۱۹۸۷). تنوع این عوامل، شناسایی دقیق درجات متوسط کاردیومگالی را از طریق بررسی‌های ساده رادیوگرافیک دشوار می‌سازد.

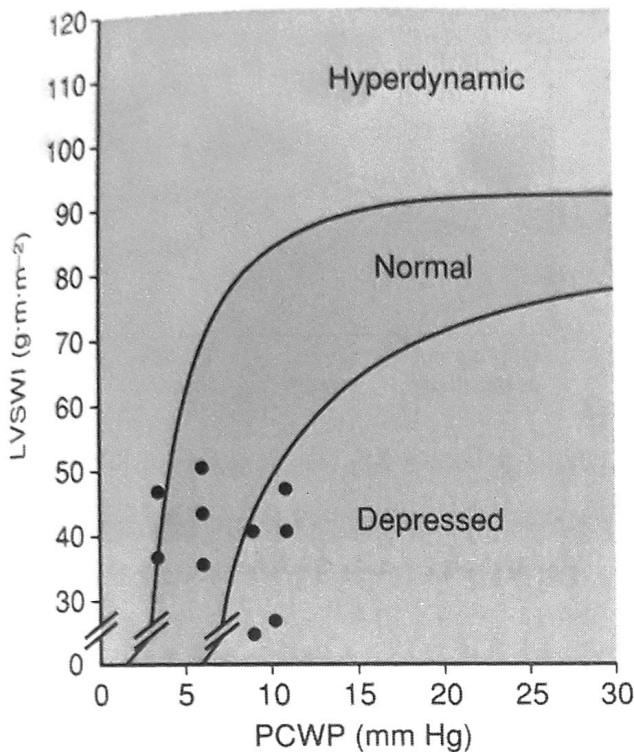
بارداری طبیعی، بجز انحراف خفیف محور به سمت چپ در اثر تغییر موقعیت قلب، هیچ تغییر مشخصه‌ای در EKG ایجاد نمی‌کند. امواج Q در اشتقاق‌های II، III و avF و امواج T مسطح یا معکوس در اشتقاق‌های III، V1-V3 نیز ممکن است رخ دهد (Sumitha, ۲۰۱۴).

بسیاری از صداها قلبی طبیعی ممکن است طی بارداری تغییر یابند. آنها شامل: (۱) افزایش جداشدگی (splitting) صدای قلبی اول و همچنین افزایش شدت هر دو جزء این صدا؛ (۲) تغییر مشخصی در اجزای آنورتی و ریوی صدای دوم روی نداد؛ و

به تازگی وضع حمل کرده بودند، دریافتند که حجم طحال آنان در مقایسه با زنان شاهد غیر باردار، ۶۸ درصد بزرگ‌تر بوده است. علت این بزرگی طحال مشخص نیست، ولی می‌تواند ناشی از افزایش حجم خون و یا تغییرات همودینامیک بارداری باشد که در ادامه شرح داده خواهند شد.

سیستم قلبی - عروقی

تغییرات ایجاد شده در عملکرد قلبی، در ۸ هفته اول بارداری روی می‌دهند (Hibbard, ۲۰۱۴). برون‌ده قلبی از هفته ۵ بارداری به بعد افزایش می‌یابد که این افزایش اولیه ناشی از کاهش مقاومت عروقی سیستمیک و افزایش تعداد ضربانات قلبی می‌باشد. با گذشت ۶ تا ۷ هفته از آخرین دوره قاعدگی، فشارخون سیستمیک شریان بازویی، فشارخون دیاستولیک، و فشارخون سیستمیک مرکزی در مقایسه با مقادیر پیش از بارداری، همگی به میزان چشم‌گیری پایین‌تر هستند (Mahendru, ۲۰۱۲). طی بارداری، تعداد ضربانات قلب در حالت استراحت، حدود ۱۰ ضربه در دقیقه افزایش می‌یابد. نلسون و

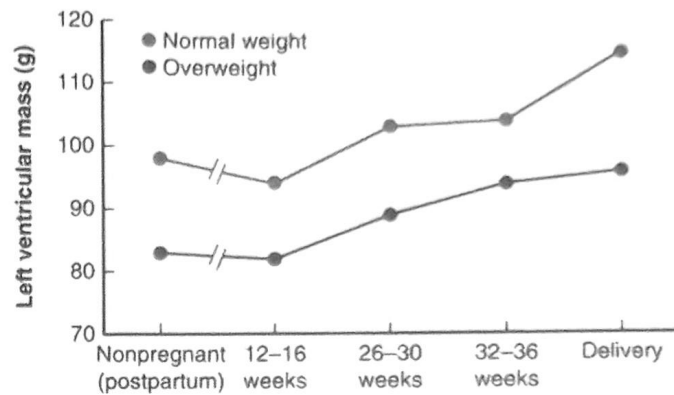


تصویر ۴-۹. ارتباط بین شاخص عملکرد ضربه‌ای بطن چپ (LVSWI)، برون‌ده قلبی، و فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی (PCWP) در ۱۰ زن باردار طبیعی در طی سه ماهه سوم.

که شامل رشد فیزیولوژیک (مانند آنچه در ورزش مشاهده می‌گردد) و نیز هیپرتروفی پاتولوژیک (مانند آنچه در هیپرتانسیون دیده می‌شود) می‌باشد (Hill, ۲۰۰۸).

استوارت و همکارانش (۲۰۱۶) از MRI قلبی برای ارزیابی آینده‌نگر تغییر شکل قلبی طی بارداری استفاده کردند. در مقایسه با سه ماهه اول، افزایش قابل ملاحظه توده بطن چپ در هفته ۲۶ تا ۳۰ بارداری رخ داد و تا هنگام زایمان ادامه داشت (تصویر ۴-۸). این تغییر شکل قلبی متحدالمرکز متناسب با اندام و جنه مادر بوده و در زنان با وزن طبیعی و وزن بالا هر دو اتفاق می‌افتد و تا ۳ ماه پس از زایمان برطرف می‌شود.

بی‌تردید به لحاظ بالینی، عملکرد بطنی در حین بارداری، طبیعی است، و نمودار عملکرد بطنی برانوالد که در تصویر ۴-۹ نشان داده شده است نیز این عملکرد را برآورد می‌کند. به ازای فشارهای پرشدگی مورد نظر، برون‌ده قلبی مناسبی وجود دارد که سبب می‌شود عملکرد قلبی در حین بارداری، ماهیت پویای ثابتی داشته باشد. از تغییرات متابولیکی که در هنگام



تصویر ۴-۸. اندازه توده بطن چپ در خانمی با وزن طبیعی و وزن بالا در حین بارداری در مقایسه با ۱۲ هفته پس از بارداری (غیرباردار).

(۳) یک صدای سوم بلند ایجاد شد که به آسانی قابل شنیدن بود (Cutforth, ۱۹۶۶). آنها یک سوفل سیستولیک در ۹۰ درصد از زنان باردار شنیدند که در برخی از زنان با دم و در برخی با بازدم تشدید می‌شد و مدت کوتاهی پس از زایمان از بین می‌رفت؛ یک صدای دیاستولیک نرم و گذرا در ۲۰ درصد موارد شنیده می‌شد؛ و سوفل‌های مداوم ناشی از عروق پستانی در ۱۰ درصد موارد وجود داشتند. (تصویر ۴۹-۱).

از نظر ساختمانی، افزایش حجم پلاسما که در حین بارداری طبیعی دیده می‌شود، خود را به صورت افزایش ابعاد پایان سیستولی و پایان دیاستولی قلبی نشان می‌دهد. مع هذا در عین حال، هیچ‌گونه تغییری در ضخامت دیواره بین بطنی یا در کسر تخلیه ایجاد نمی‌شود. علت این امر آن است که این تغییرات ایجاد شده در ابعاد، با تغییرات چشم‌گیری در وضعیت ظاهری بطن همراه هستند که وجه مشخه آنها عبارت است از افزایش توده بطن چپ به صورت مرکزگریز که در نزدیکی زمان ترم، به طور متوسط به ۳۰ تا ۳۵ درصد می‌رسد. در زنان غیر باردار، قلب می‌تواند در پاسخ به محرک‌هایی نظیر هیپرتانسیون و ورزش، دچار تغییر شود. انعطاف‌پذیری قلب احتمالاً زنجیره‌ای است

جدول ۴-۴. تغییرات اساسی همودینامیک در ۱۰ زن نولی پارنرمال در حوالی زمان ترم و دوره پس از زایمان

تغییر ^b	پس از زایمان (۱۱ تا ۱۳ هفته)	باردار ^a (۳۵ تا ۳۸ هفتگی)
NSC	۸۶ ± ۸	۹۰ ± ۶
فشار متوسط شریانی (mmHg)		
NSC	۶ ± ۲	۸ ± ۲
فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی (mmHg)		
NSC	۴ ± ۳	۴ ± ۳
فشار وریدهای مرکزی (mmHg)		
+ ۱۷%	۷۱ ± ۱۰	۸۳ ± ۱۰
تعداد ضربان قلب (ضربه در دقیقه)		
+ ۴۳%	۴/۳ ± ۰/۹	۶/۲ ± ۱/۰
برون‌ده قلبی (L/min)		
- ۲۱%	۱۵۳۰ ± ۵۲۰	۱۲۱۰ ± ۲۶۶
مقاومت عروق سیستمیک (dyne/sec/cm ⁻⁵)		
- ۳۴%	۱۱۹ ± ۴۷	۷۸ ± ۲۲
مقاومت عروق ریوی (dyne/sec/cm ⁻⁵)		
- ۱۴%	۲۰/۸ ± ۱/۰	۱۸/۰ ± ۱/۵
فشار اسمزی کلونیدی سرم (mmHg)		
- ۲۸%	۱۴/۵ ± ۲/۵	۱۰/۵ ± ۲/۷
شیب COP-PCWP (mm Hg)		
NSC	۴۱ ± ۸	۴۸ ± ۶
شاخص کار ضربه‌ای بطن چپ (g/m ²)		

a: اندازه‌گیری شده در وضعیت خوابیده به پهلو

b: تغییر، معنی‌دار است، مگر در مواردی که ذکر شده باشد (NSC: تغییر غیر معنی‌دار).

cop: فشار اسمزی کلونیدی؛ PCWP: فشار گوه‌ای مویرگ‌های ریوی

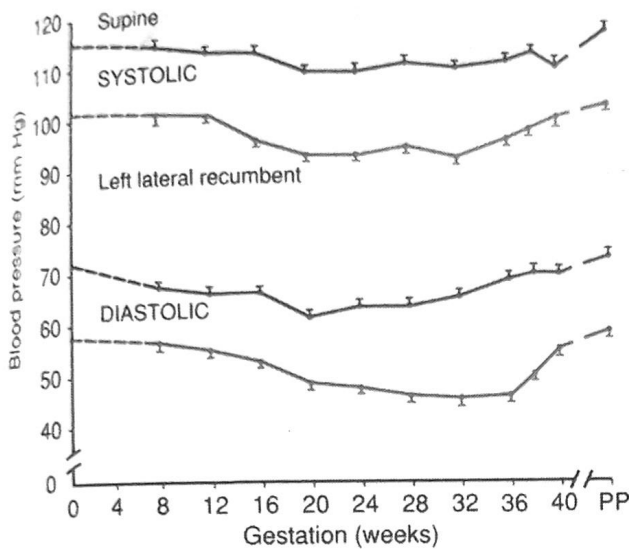
Simpson و James (۲۰۰۵) دریافت‌اند در زمانی که مادر درحین زایمان، به پهلوها دراز کشیده باشد، میزان اشباع اکسیژن جنین حدود ۱۰ درصد بیشتر از زمانی است که مادر به پشت خوابیده باشد. زمانی که مادر باردار از حالت نشسته به حالت ایستاده تغییر وضعیت دهد، برون‌ده قلبی وی افت کرده و به سطح زنان غیر باردار می‌رسد (Easterling, ۱۹۸۸).

در بارداری‌های چندقلویی (در مقایسه با بارداری‌های تک‌قلویی) برون‌ده قلب مادر حدود بیست درصد دیگر نیز افزایش می‌یابد؛ Chi و همکارانش (۲۰۱۵) برای نشان دادن برون‌ده قلبی در بارداری دوقلویی در سه ماهه اول از اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک استفاده کردند (متوسط برون‌ده ۵/۵۰ L/min و ۲۰ درصد بیشتر از مقادیر پس از زایمان بود. برون‌ده قلبی در سه ماهه دوم (۶/۳۱ L/min) و سوم (۶/۲۹ L/min) افزایش داشت و ۱۵ درصد افزایش در مقایسه با سه ماهه اول دیده می‌شد. قطر دهلیز چپ و قطر انتهای دیاستولی بطن چپ نیز به دنبال افزایش پیش‌بار افزایش می‌یابد (Kametas, ۲۰۰۳). افزایش ضربان قلب و انقباض‌پذیری

بارداری در قلب رخ می‌دهد، راندمان کار قلبی است که از حاصلضرب برون‌ده قلبی و متوسط فشار شریانی بدست می‌آید و برآورد می‌شود که تقریباً ۲۵ درصد افزایش می‌یابد. میزان افزایش در مصرف اکسیژن عمدتاً به دلیل افزایش جریان خون کروتر است تا افزایش مصرف اکسیژن (Liu, ۲۰۱۴).

■ برون‌ده قلبی

برون‌ده قلبی در حالت استراحت، زمانی که در وضعیت درازکش به پهلو اندازه‌گیری می‌شود، از اوایل بارداری به بعد افزایش چشمگیری می‌یابد. این افزایش ادامه می‌یابد و میزان برون‌ده قلبی تا پایان بارداری همچنان بالا باقی می‌ماند. در اواخر بارداری، در حالت خوابیده به پشت، رحم اغلب مانع از بازگشت وریدی از بخش تحتانی بدن می‌شود. رحم می‌تواند آئورت را نیز تحت فشار قرار دهد (Bieniarz, ۱۹۶۸). در نتیجه، پرشدگی قلب ممکن است کاهش یافته و برون‌ده قلب دچار کاهش شود. بالاخص، MRI قلبی نشان می‌دهد هنگامی که خانمی در هفته ۲۶ تا ۳۰ از حالت خوابیده به پشت به سمت یک پهلو می‌چرخد، برون‌ده قلبی تا تقریباً ۲۰ درصد و در هفته‌های ۳۲ تا ۳۴ تا ۱۰ درصد افزایش پیدا می‌کند (۲۰۱۵، نلسون).



تصویر ۱۰-۴. تغییرات متوالی (\pm SEM) در فشار خون در طی بارداری در ۶۹ زن در وضعیت خوابیده به پشت (خطوط آبی) و خوابیده به پهلو چپ (خطوط قرمز). pp: بعد از زایمان

بارداری، طی بارداری و بعد از بارداری مطالعه کردند. در مقایسه با گروه افراد سالم غیرباردار، کاهش قابل ملاحظه در فشار متوسط شریانی و سفتی شریانی، که با استفاده از سرعت موج نبض اندازه گیری شد، در دوره های قبل از بارداری و بعد از زایمان مشاهده شد. این یافته ها پیشنهاد می کند که بارداری تأثیر مطلوبی بر تغییر شکل قلبی عروقی مادر دارد و احتمالاً به توضیح اینکه چرا خطر پره اکلامپسی در بارداری های بعدی کاهش می یابد، کمک می کند.

در طی بارداری فشار وریدی آنته کوییتال (جلوی آرنج) تغییری نمی کند، ولی در وضعیت خوابیده به پشت، فشار ورید فمورال به طور ثابت افزایش یافته و از ۸ mmHg در اوایل بارداری به ۲۴ mmHg در زمان ترم می رسد. سرعت جریان خون در پاها (بجز در وضعیت خوابیده به پهلو) در طی بارداری کاهش می یابد

اینوتروپیک دال بر این است که ذخیره قلبی - عروقی^۱ در بارداری های چندقلویی کاهش می یابد.

در طی مرحله اول زایمان، برون ده قلبی به میزان متوسط افزایش می یابد و در طی مرحله دوم، با تلاش های قدرتمندی که جهت خارج سازی جنین صورت می گیرد، میزان برون ده قلبی بسیار بالا می رود. افزایش ناشی از بارداری در برون ده قلبی، پس از زایمان از بین می رود، که یکی از علل آن، خونریزی است.

عملکرد همودینامیک در اواخر بارداری

جهت روشن ساختن هرچه بیشتر تغییرات خالص قلبی عروقی ناشی از بارداری طبیعی، Clark و همکاران (۱۹۸۹) جهت سنجش عملکرد همودینامیک در اواخر بارداری به روش های تهجمی روی آوردند (جدول ۴-۴). کاتتریزاسیون قلب راست در ۱۰ زن نولی پار سالم در هفته های ۳۵ تا ۳۸ و مجدداً در هفته های ۱۱ تا ۱۳ پس از زایمان انجام شد. در اواخر بارداری، همانطور که انتظار می رفت افزایش تعداد ضربان قلب، حجم ضربه ای و برون ده قلبی روی داده بود. مقاومت عروق سیستمیک، مقاومت عروقی ریوی و همچنین فشار اسمزی کلوئید کاهش چشمگیری یافتند. فشار گوه ای مویرگ های ریوی و فشار ورید مرکزی، از اواخر بارداری تا دوره نفاس تغییر چندانی نیافته بود. بنابراین، همانگونه که در تصویر ۹-۴ نشان داده شده، اگرچه برون ده قلبی افزایش یافته است، ولی عملکرد بطن چپ که توسط شاخص حجم ضربه ای اندازه گیری شده مشابه با مقادیر طبیعی در زنان غیر باردار باقی می ماند. به بیان دیگر، بارداری یک حالت «افزایش مداوم برون ده قلبی» نمی باشد.

گردش خون و فشار خون

وضعیت قرارگیری زن باردار، بر فشار خون شریانی تأثیر می گذارد (تصویر ۱۰-۴). فشار خون شریان بازویی، در حالت نشسته کمتر از حالت خوابیده به پهلو می باشد (Bamber, ۲۰۰۳). به علاوه، فشار خون سیستولیک در وضعیت خوابیده به پهلو نسبت به وضعیت نیمه نشسته یا خوابیده به پشت کمتر است (۲۰۱۱، Armstrong). معمولاً فشار خون شریانی کاهش یافته و در هفته های ۲۴ تا ۲۶ به کمترین میزان خود می رسد و پس از آن افزایش می یابد. فشار دیاستولیک بیش از فشار سیستولیک کاهش می یابد.

موریس و همکارانش (۲۰۱۵) کمپلیانس عروقی را قبل از

فشار خون داشتند، نسبت به تأثیرات بالابرنده فشارخون مربوط به آنژیوتانسین II تزریق شده، مقاومت نشان می‌دادند و مقاوم باقی می‌ماندند. در مقابل، آنهایی که فشار خون بالایی داشتند، دچار چنین مقاومتی شدند ولی پس از مدتی آن را از دست دادند. پاسخ عروقی کاهش یافته به آنژیوتانسین II ممکن است به پروژسترون ارتباط داشته باشد. در حالت طبیعی، مقاومت اکتسابی عروق به آنژیوتانسین II ظرف ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از دفع جفت از بین می‌رود. به علاوه، تزریق داخل عضلانی مقادیر بالای پروژسترون در مراحل آخر زایمان، این کاهش مقاومت را به تأخیر می‌اندازد.

■ پپتیدهای ناتریوریک قلبی

حداقل دو نوع از این پپتیدها شامل پپتید ناتریوریک دهلیزی (ANP) و پپتید ناتریوریک نوع B (BNP) می‌باشند که توسط کاردیومیوسیت‌ها در پاسخ به کشش دیواره دهلیزی ترشح می‌شوند و با ایجاد ناتریورز، دیورز، و شل نمودن عضلات صاف عروق، موجب تنظیم حجم خون می‌گردند. در زنان غیرباردار و باردار، سطح BNP و نیز پپتید ناتریوریک پیش مغزی آمینو-ترمینال (یا Nt Pro-BNP) و نیز آنالیت جدیدتر مثل مهارکننده نژاد توموری ۲ (ST2)، ممکن است جهت غربالگری کاهش عملکرد سیستمیک بطن چپ و نیز تعیین پیش‌آگهی نارسایی مزمن قلب مفید باشد (۲۰۱۶، Ghashghaei).

میزان ANP و BNP پلازما در طی بارداری طبیعی، به رغم افزایش حجم پلازما، در محدوده طبیعی مشابه زنان غیر باردار حفظ می‌شود (Yurteri-Kaplan, ۲۰۱۲). در یک مطالعه، Resnik و همکاران وی (۲۰۰۵) دریافتند که سطح میانه BNP کمتر از ۲۰ pg/mL بوده و این میزان در طول بارداری ثابت می‌ماند. سطح BNP در پره‌اکلامپسی شدید دچار افزایش می‌شود. مسأله فوق حاصل کشش قلب بر اثر افزایش پس‌بار است (Afshani, ۲۰۱۳). به نظر می‌رسد سازگاری‌های فیزیولوژیکی که در اثر ANP روی می‌دهند، در افزایش حجم مایع خارج سلولی و افزایش غلظت آلدوسترون پلازما (که از مشخصات یک بارداری طبیعی هستند) نقش دارند.

(Wright, ۱۹۵۰). گرایش به رکود خون در اندام‌های تحتانی در اواخر بارداری، ناشی از انسداد وریدهای لگنی و ورید اجوف تحتانی توسط رحم بزرگ شده می‌باشد. زمانی که زن باردار به پهلو دراز می‌کشد و همچنین بلافاصله پس از وضع حمل، فشاربالای وریدی به حالت طبیعی برمی‌گردد (McLennan, ۱۹۴۳). این تغییرات موجب ایجاد ادم وابسته (dependent edema) که مکرراً در زنان باردار مشاهده می‌شود، ایجاد وریدهای واریسی در پاها و فرج، و همچنین بروز هموروئید می‌گردند. آنها همچنین احتمال بروز ترومبوز ورید عمقی را بالا می‌برند.

✓ افت فشار در وضعیت خوابیده به پشت

در تقریباً ۱۰ درصد از زنان، فشردگی عروق بزرگ توسط رحم که در حالت خوابیده به پشت رخ می‌دهد، موجب افت قابل توجه فشار شریانی می‌شود که گاهی اوقات از آن به نام سندرم افت فشار در حالت خوابیده به پشت^۱ یاد می‌شود (Kinsella, ۱۹۹۴). هم‌چنین در حالت خوابیده به پشت، فشار شریانی رحم (و از این رو جریان خون رحم) به نحو قابل توجهی نسبت به فشار شریان بازویی کمتر است. شواهد حمایت از این قضیه که آیا این مورد مستقیماً می‌تواند بر الگوی جریان قلب جنین در بارداری‌های بدون عارضه با میزان خطر پائین تأثیر بگذارد یا خیر بحث برانگیز است (Tamas, ۲۰۰۷؛ ۲۰۱۵، Ibrahim؛ ۲۰۱۱، Armstrong). این وضعیت ممکن است به

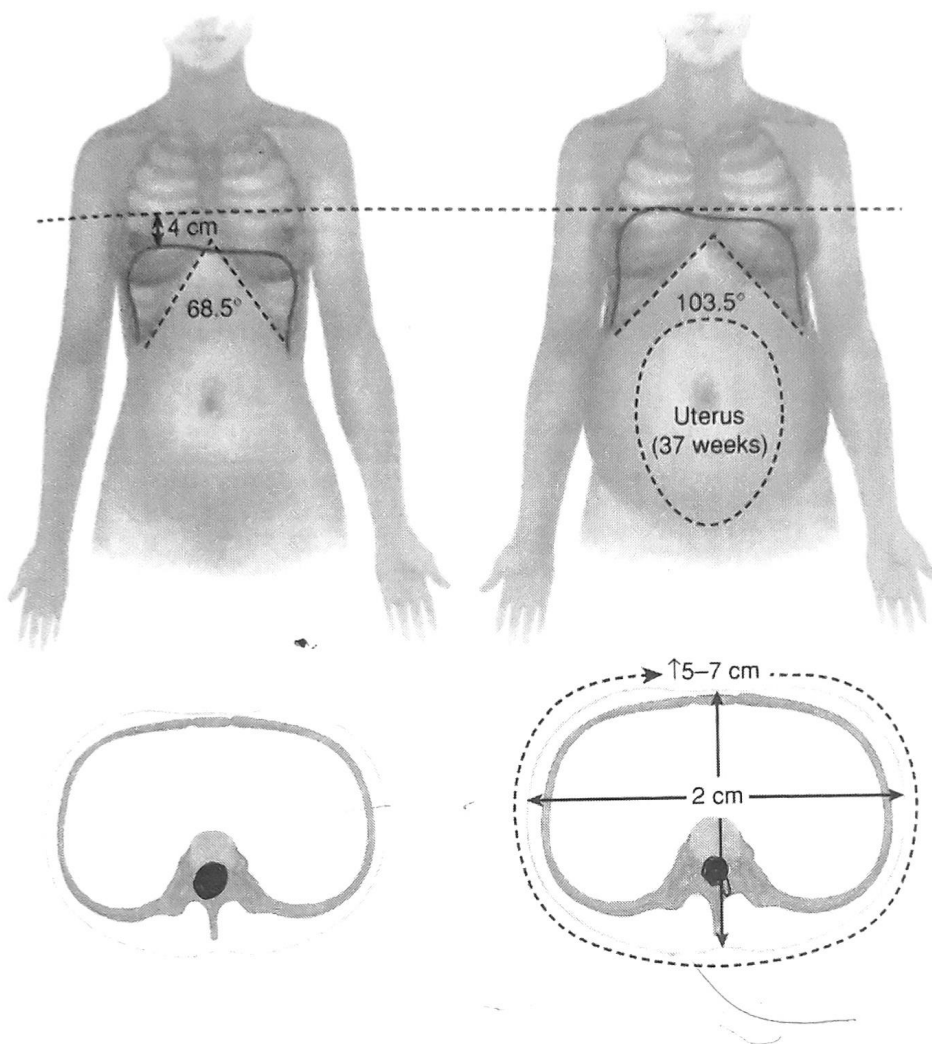
همراه خونریزی یا بی‌حسی نخاعی نیز روی دهد.

✓ رنین، آنژیوتانسین II و حجم پلازما

محور رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون از طریق تنظیم تعادل آب و سدیم، مشارکت نزدیکی در کنترل فشار خون دارد. تمامی اجزای این سیستم در طی بارداری طبیعی افزایش می‌یابند. رنین توسط کلیه مادر و همچنین توسط جفت تولید می‌شود و سوسترای افزایش یافته رنین (آنژیوتانسینوزن) نیز توسط کبد مادر و کبد جنین ساخته می‌شود. افزایش آنژیوتانسینوزن تا حدی ناشی از میزان بالای تولید استروژن در طی بارداری طبیعی می‌باشد و در حفظ فشار خون در سه ماهه اول بارداری اهمیت دارد.

Gant و همکاران (۱۹۷۳) مطالعه‌ای در مورد واکنش عروق

به آنژیوتانسین II در طی بارداری انجام دادند. زنان نولی‌پار که



تصویر ۴-۱۱. اندازه‌های قفسهٔ سینه در زنان غیرباردار (چپ) و باردار (راست). در بارداری، زاویهٔ زیردنده‌ای نیز همانند قطرهای قدامی - خلفی و عرضی قفسهٔ سینه و محیط قفسهٔ سینه افزایش می‌یابد. این تغییرات، بالارفتن دیافراگم به میزان ۴ سانتی‌متر را جبران می‌کنند، تا ظرفیت کل ریه، چندان کاهش نیابد.

■ پروستاگلاندین‌ها

افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها در بارداری، ممکن است نقشی محوری در کنترل تون عروقی، فشار خون و تعادل سدیم داشته باشد. ساخت پروستاگلاندین E2 در مدولای کلیه، در اواخر بارداری افزایش چشمگیری می‌یابد و نوعی عامل ناتریورتیک در نظر گرفته می‌شود. میزان پروستاگلندین (PGI₂)، که پروستاگلاندین اصلی در اندوتلیوم به شمار می‌رود نیز، در اواخر بارداری افزایش یافته و موجب تنظیم فشار خون و همچنین عملکرد پلاکت‌ها می‌شود. این ماده به حفظ اتساع عروق در بارداری کمک می‌کند و کمبود آن با تنگی عروقی پاتولوژیک مرتبط است (Shah, ۲۰۱۵). نسبت PGI₂ به ترومبوکسان در ادرار و خون مادر، جنبهٔ مهمی از پاتوژنز پره‌اکلامپسی را به خود اختصاص می‌دهد. (Majed, ۲۰۱۲).

■ اندوتلین باعث تنگی عروق می‌شود

در بارداری، چندین نوع اندوتلین تولید می‌گردد. اندوتلین - ۱ در

سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف عروقی ساخته می‌شود و یک عامل منقبض‌کنندهٔ قوی عروقی می‌باشد که تون وازوموتور موضعی را تنظیم می‌کند (George; Lankhorst, ۲۰۱۶). آنژیوتانسین II، آرژنین وازوپرسین و ترومبین موجب تحریک تولید این ماده می‌شوند. در مقابل، اندوتلین‌ها موجب تحریک ترشح ANP، آلدوسترون و کاته‌کول‌آمین‌ها می‌گردند. حساسیت عروق به اندوتلین - ۱ در طول بارداری طبیعی تغییر نمی‌کند. افزایش بیماری‌زای سطوح آن می‌تواند در ایجاد پره‌اکلامپسی نقش داشته باشد (Saleh, ۲۰۱۶).

■ اکسید نیتریک

این وازودیلاتور قوی توسط سلول‌های اندوتلیال آزاد می‌شود و احتمالاً دارای اثرات مهمی در تغییر مقاومت عروق در طول بارداری می‌باشد. به علاوه، اکسید نیتریک یکی از مهم‌ترین واسطه‌های تکامل و تون عروقی جفت است (Krause, ۲۰۱۱). Kulandavelu, ۲۰۱۳). سنتز غیرطبیعی اکسید نیتریک با بروز

تنفسی (که عمدتاً ناشی از عمل تحریکی پروژسترون است)، کاهش حجم ذخیره بازدمی، و آکالوز تنفسی جبران شده، (Heenan, ۲۰۰۳). کاهش اسمولالیت پلاسما نیز منجر به افت بیشتر تنفسی می‌گردد (Moen, ۲۰۱۴). این مورد مکانیسم اضافی برای افزایش تهویه دقیقه‌ای که در بارداری مشاهده می‌شود را ایجاد می‌کند و وابسته به پروژسترون نیست.

گریند هایم و همکارانش (۲۰۱۲) در بررسی عملکرد ریوی دریافتند که با افزایش سن بارداری، میزان اوج جریان بازدمی به طور پیشرونده‌ای افزایش می‌یابد. کمپلیانس ریه، تحت تأثیر بارداری قرار نمی‌گیرد. قابلیت هدایت راه هوایی افزایش یافته و میزان مقاومت کل ریوی کاهش می‌یابد که علت آن، احتمالاً وجود پروژسترون است. حداکثر ظرفیت تنفس و ظرفیت حیاتی اجباری یا زمان‌بندی شده، تغییر چندانی نمی‌کنند. هنوز مشخص نیست که آیا حجم مسدودکننده بحرانی - یعنی حجمی از ریه که در آن، راه‌های هوایی واقع در بخش‌های وابسته به جاذبه ریه، در حین بازدم شروع به بسته شدن می‌کنند - در دوران بارداری بالاتر است یا خیر (Hagewald, ۲۰۱۱). عملکرد ریوی در بارداری تک قلو با بارداری دوقلویی تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارد (Siddiqui, ۲۰۱۴; ۲۰۰۲, McAuliffe). که هرچه نیاز به اکسیژن بیش‌تر باشد و احتمالاً حجم مسدودکننده بحرانی افزایش یابد. بیماری‌های تنفسی جدی‌تر خواهند بود.

دمیر و همکارانش (۲۰۱۵) فیزیولوژی بینی را در ۸۵ زن باردار مطالعه کردند. گرچه حداقل سطح مقطع بینی بین سه ماهه اول و سوم کاهش می‌یابد، گزارشات فردی از احتقان بینی یا مقاومت بینی در مقایسه بین سه تریمستر و یا در مقایسه با گروه‌های کنترل غیرباردار به میزان قابل ملاحظه‌ای متفاوت نیستند.

تحویل اکسیژن

میزان اکسیژنی که در اثر افزایش حجم جاری ریه به ریه‌ها می‌رسد، آشکارا بیش از نیاز اکسیژنی ناشی از بارداری می‌باشد. علاوه بر آن، کل توده هموگلوبین و در نتیجه ظرفیت کلی حمل اکسیژن و هم چنین برون‌ده قلبی در طی بارداری طبیعی افزایش چشمگیری می‌یابد. در نتیجه، اختلاف میزان اکسیژن بین وریدها و شریان‌های مادری کاهش می‌یابد. مصرف اکسیژن در دوران بارداری تقریباً ۲۰ درصد افزایش می‌یابد، و در

پرواکلامپسی در ارتباط می‌باشد (Vignimi, ۲۰۱۶; ۲۰۱۵, Laskowska).

ن این حالتان سیستم قلبی

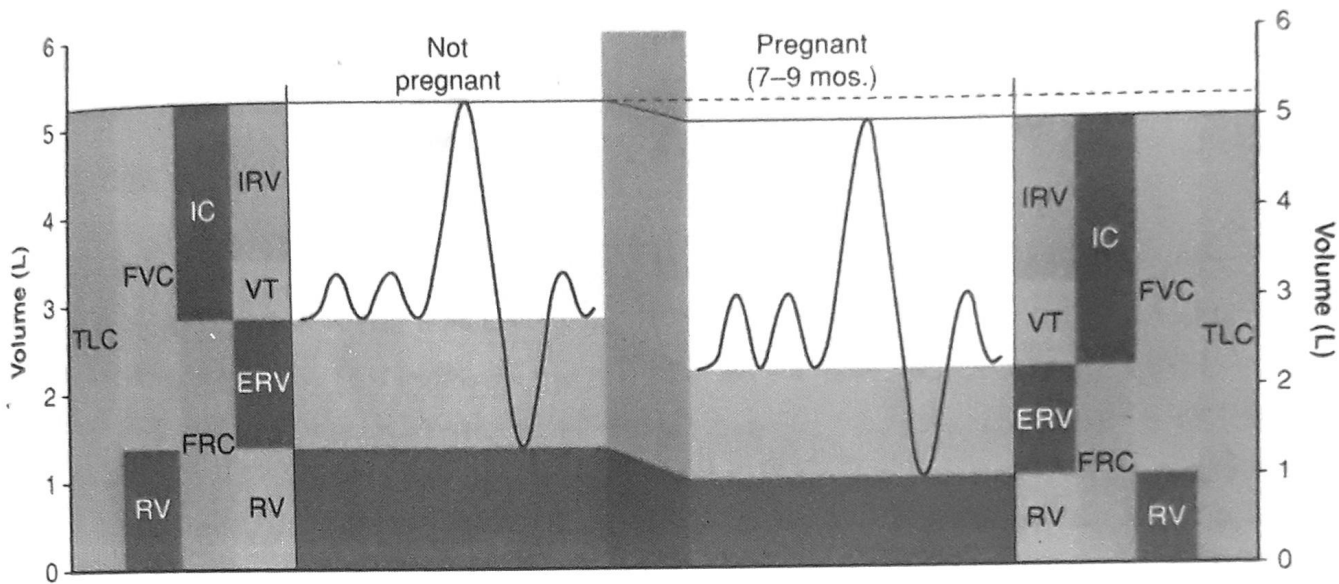
سیستم تنفسی

در طی بارداری، دیافراگم حدود ۴cm بالا می‌رود (تصویر ۴-۱۱). با افزایش قطر عرضی قفسه سینه به میزان ۲cm، زاویه زیرنده‌ای (subcostal) به میزان قابل توجهی باز می‌شود. محیط قفسه سینه حدود ۶cm افزایش می‌یابد، ولی این افزایش در حدی نیست که بتواند مانع از کاهش حجم باقیمانده هوا در ریه‌ها، در اثر بالارفتن دیافراگم شود. حتی با این وجود، شدت حرکات دیافراگمی در طی بارداری، از دوره غیربارداری بیشتر است.

عملکرد ریوی

تغییرات فیزیولوژیک ایجاد شده در عملکرد ریه در دوران بارداری، در تصویر ۴-۱۲ نشان داده شده‌اند. ظرفیت باقی‌مانده عملی (FRC) در دوران بارداری حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد یا ۴۰۰ تا ۷۰۰ میلی‌لیتر کاهش می‌یابد. این ظرفیت، خود شامل دو حجم است: حجم ذخیره بازدمی (که ۱۵ تا ۲۰ درصد یا ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌لیتر کاهش می‌یابد) و حجم باقی‌مانده (که ۲۰ تا ۲۵ درصد یا ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌لیتر کاهش می‌یابد). FRC و حجم باقی‌مانده به علت بالارفتن دیافراگم کاهش می‌یابند، که این کاهش به صورت پیشرونده در سرتاسر بارداری مشاهده شده و در ماه ششم به میزان چشم‌گیری می‌رسد. ظرفیت دمی، یعنی حداکثر حجمی که از FRC قابل فروبردن به ریه‌ها است، در دوران بارداری ۵ تا ۱۰ درصد یا ۲۰۰ تا ۳۵۰ میلی‌لیتر افزایش می‌یابد. ظرفیت کل ریه - یعنی مجموع FRC و ظرفیت دمی - در زمان ترم بدون تغییر باقی مانده و یا کمتر از ۵ درصد کاهش می‌یابد (Hegewald, ۲۰۱۱).

با پیشرفت بارداری، تعداد تنفس اصولاً بدون تغییر باقی مانده، ولی حجم جاری و تهویه دقیقه‌ای در حالت استراحت، به میزان چشم‌گیری افزایش می‌یابد. کولارزیک و همکارانش (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای مقادیر به مراتب بالاتری از حجم جاری میانگین - ۰/۶۶ تا ۰/۸ لیتر در دقیقه - و تهویه دقیقه‌ای در حالت استراحت - ۱۰/۷ تا ۱۴/۱ لیتر در دقیقه - را در مقایسه با مقادیر مربوطه در زنان غیرباردار گزارش دادند. این افزایش تهویه دقیقه‌ای، به چند علت رخ می‌دهد که عبارتند از افزایش رانه



تصویر ۱۲-۴. تغییرات ایجاد شده در حجم‌های ریه که در دوران بارداری رخ می‌دهند. مهم‌ترین تغییرات، عبارت‌اند از کاهش ظرفیت باقی‌مانده عملی (FRC) و دو حجم تشکیل‌دهنده آن یعنی حجم ذخیره بازدمی (ERV) و حجم باقی‌مانده (RV)، و نیز افزایش ظرفیت دمی (IC) و حجم جاری (TV).

نتیجه، pH خون تنها به میزان بسیار اندکی بالا می‌رود. این افزایش، موجب انحراف منحنی تفکیک اکسیژن به سمت چپ شده، و تمایل هموگلوبین مادری را برای اتصال به اکسیژن افزایش می‌دهد (Bohr effect)، در نتیجه موجب کاهش توانایی آزادسازی اکسیژن در خون مادر می‌گردد. افزایش pH خون اگرچه بسیار ناچیز است، ولی موجب تحریک افزایش ۲ و ۳-دی فسفولیپرات در اریتروسیت‌های مادری می‌شود و همین امر، منحنی را به سمت راست بازگردانده و وضعیت را جبران می‌کند. (Tsai, ۱۹۸۲). بنابراین، هیپرونتیلیسیون موجب کاهش P_{CO_2} مادری شده و انتقال دی‌اکسید کربن (ماده زائد) از جنین به مادر را تسهیل می‌کند، در حالی که موجب تسهیل آزادسازی اکسیژن از خون مادر به جنین نیز می‌شود.

سیستم ادراری

کلیه

در اثر بارداری، تغییرات قابل توجهی در سیستم ادراری مشاهده می‌شوند (جدول ۴-۵). اندازه کلیه در طی بارداری حدود ۱/۰ سانتی‌متر افزایش می‌یابد. (Cietak, ۱۹۸۵). هم میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و هم جریان پلاسمای کلیوی

حاملگی‌های چندقلویی، حدوداً ۱۰ درصد بالاتر هم هست (Ajjimaporn, ۲۰۱۴). در حین زایمان، مصرف اکسیژن بین ۴۰ تا ۶۰ درصد افزایش می‌یابد (Bobrowski, ۲۰۱۰).

■ تعادل اسید-باز

افزایش آگاهی از تمایل به نفس کشیدن، حتی از اوایل بارداری نیز شایع است (Milne, ۱۹۷۸). این امر ممکن است به عنوان تنگی نفس تعبیر شود که علامتی از اختلالات قلبی یا ریوی است، در حالی که در حقیقت چنین نیست. مکانیسم این تنگی نفس فیزیولوژیک (که نباید موجب هیچ‌گونه تداخلی در فعالیت جسمانی طبیعی شود) احتمالاً به این صورت است که حجم جاری افزایش یافته، موجب کاهش خفیف P_{CO_2} خون می‌شود که به طور متناقض، منجر به تنگی نفس مختصری می‌گردد. افزایش تلاش تنفسی و در نتیجه کاهش P_{CO_2} در طی بارداری، به احتمال زیاد، بیشتر ناشی از پروژسترون و به میزان کمتری ناشی از استروژن می‌باشد. به نظر می‌رسد که پروژسترون به طور مرکزی عمل کرده و باعث کاهش آستانه و افزایش حساسیت پاسخ رفلکس شیمیایی به CO_2 می‌گردد (Jensen, ۲۰۰۵).

جهت جبران الکاوزه تنفسی ناشی از این مسئله، میزان بی‌کربنات پلاسما از ۲۶ به حدود ۲۲ mmol/L کاهش می‌یابد. در

$RBF \rightarrow Renal Blood flow$

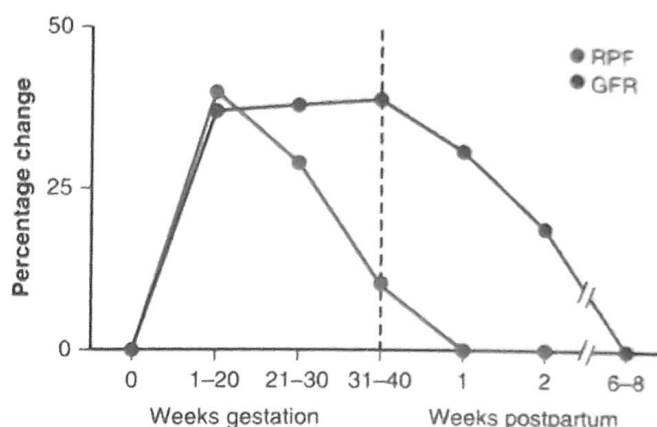
خون کلیوی، هردو، در دوران بارداری داشته باشد (Conrad، ۲۰۱۴؛ Helal، ۲۰۱۲). ریلکسین سبب افزایش تولید اکسید نیتریک و آندوتلین در گردش خون کلیوی می‌شود. این امر سبب اتساع عروق کلیوی و کاهش مقاومت آرتریولی اوران و وابران کلیوی شده، و در نتیجه جریان خون کلیوی و GFR را افزایش می‌دهد (Bramham، ۲۰۱۶). ریلکسین همچنین می‌تواند فعالیت ژلاتیناز عروقی را نیز در دوران بارداری افزایش دهد، که موجب اتساع عروق کلیوی، هیپرفیلتراسیون گلومرولی، و کاهش واکنش‌پذیری میوژنیک شریان‌های کوچک کلیوی می‌شود (Odutayo، ۲۰۱۲).

همانند فشار خون، وضعیت قرارگیری مادر نیز می‌تواند تأثیری قابل توجه بر جنبه‌های مختلف عملکرد کلیوی برجای بگذارد. به عنوان مثال در اواخر بارداری، میزان متوسط جریان ادراری و دفع سدیم در حالت خوابیده به پشت کمتر از نیمی از میزان دفع در حالت خوابیده به پهلو می‌باشد. تأثیر وضعیت قرارگیری بدن بر فیلتراسیون گلومرولی و جریان پلاسمای کلیوی بسیار متغیر است.

یکی از جنبه‌های غیر معمول تغییرات ناشی از بارداری در دفع کلیوی، افزایش قابل توجه میزان مواد مغذی مختلف در ادرار است. میزان دفع اسیدهای آمینه و ویتامین‌های محلول در آب بسیار بیشتر است (Shibata، ۲۰۱۳).

تست‌های عملکرد کلیوی

از تست‌های عملکرد کلیوی، میزان کراتینین سرم از میزان متوسط 0.7 به 0.5 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کاهش می‌یابد؛ مقادیر 0.9 mg/dL یا بالاتر بیانگر وجود بیماری کلیوی زمینه‌ای هستند و نیاز به بررسی‌های بیشتر دارند. میزان پاکسازی کراتینین در بارداری، 30% بیشتر از محدوده 100 تا 115 mL/min مشاهده شده در زنان غیر باردار است. پاکسازی کراتینین، تست مفیدی جهت تخمین عملکرد کلیوی در بارداری به شمار می‌رود، به شرطی که جمع‌آوری کامل ادرار در یک دوره زمانی دقیق صورت گیرد. صحیح نبودن هر یک از آنها، ممکن است نتایج‌گمراه‌کننده‌ای دربرداشته باشند (۲۰۱۰ و ۲۰۰۰، Lindheimer). در طول روز، آب به صورت ادم وابسته در بدن زنان باردار تجمع می‌یابد و در هنگام شب که آنها دراز کشیده‌اند، این مایع به حرکت در آمده و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. معکوس شدن الگوی شبانه‌روزی معمول جریان ادرار در حالت



تصویر ۴-۱۳. درصد افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و جریان پلاسمای کلیه (RPF) در بارداری و نفاس.

در اوایل بارداری افزایش می‌یابند. GFR تا هفته دوم پس از لقاح، تا ۲۵ درصد و تا آغاز سه ماهه دوم، ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که این هیپرفیلتراسیون از دو عامل اصلی نشأت بگیرد. نخست آنکه، رقیق شدن خون که در اثر افزایش حجم خون رخ می‌دهد، سبب کاهش غلظت پروتئین و فشار آنکوتیک پلاسمای ورودی به گردش خون میکروسکوپی گلومرولی می‌شود. دوم آنکه، جریان پلاسمای کلیوی پیش از پایان سه ماهه اول، حدود ۸۰ درصد افزایش می‌یابد (Conrad، ۲۰۱۴b؛ Odutayo، ۲۰۱۲). همان‌طور که در تصویر ۴-۱۳ نشان داده شده است، افزایش GFR تا زمان ترم و حتی با وجود آنکه از جریان پلاسمای کلیوی در اواخر بارداری کاسته می‌شود، ادامه یابد. عمدتاً به دلیل همین افزایش GFR است که حدود ۶۰ درصد زنان نولی‌پار در سه ماهه سوم بارداری، تکرر ادرار و ۸۰ درصد ناکچوری را تجربه می‌کنند (Frederice، ۲۰۱۳).

در دوره نفاس، GFR کاملاً افزایش یافته در روز نخست پس از زایمان نیز ادامه می‌یابد که علت اصلی آن، کاهش فشار آنکوتیک مویرگ گلومرولی است. بازگشت هیپرولمی و رقیق‌شدگی خون دوران بارداری به حالت اولیه که در روز اول پس از زایمان همچنان مشهود است، تا هفته دوم پس از زایمان به طول می‌انجامد (Odutayo، ۲۰۱۲).

نتایج مطالعات انجام شده حکایت از آن دارند که ریلکسین می‌تواند نقش مهمی در تنظیم GFR افزایش یافته و جریان

جدول ۵-۴. تغییرات کلیوی در طی بارداری طبیعی

پارامتر	تغییر	ارتباط بالینی
اندازه کلیه	طول کلیه در رادیوگرافی‌ها، حدود ۱cm می‌شود.	پس از زایمان، اندازه کلیه به حالت طبیعی باز می‌گردد.
اتساع	در سونوگرافی و یا IVP، نمایی مشابه هیدرونفروز دارد (در سمت راست مشخص‌تر است)	نبایستی آن را با اوروپاتی‌های انسدادی اشتباه گرفت؛ ادرار باقیمانده موجب خطا در جمع‌آوری می‌شود؛ عفونت‌های کلیوی خطرناک‌تر هستند؛ ممکن است موجب «سندرم اتساع» شود؛ پیلوگرافی اختیاری بایستی حداقل ۱۲ هفته پس از زایمان انجام شود.
عملکرد کلیوی	میزان فیلتراسیون گلومرولی و جریان پلاسمای کلیوی به میزان حدود ۵۰٪ افزایش می‌یابد.	میزان کراتینین سرم در طی بارداری طبیعی کاهش می‌یابد؛ کراتینین بالای ۰/۸mg/dL ($> 72 \mu\text{mol/L}$) مشکوک است؛ میزان ترشح پروتئین، اسید آمینه و گلوکز افزایش می‌یابد.
حفظ تعادل اسید - باز	آستانه بیکربنات کلیوی کاهش می‌یابد؛ پروژسترون مرکز تنفسی را تحریک می‌کند	میزان بی‌کربنات و Pco_2 سرمی در طی بارداری طبیعی به ترتیب ۴-۵mEq/L و ۱۰mmHg کمتر می‌باشند؛ Pco_2 برابر با ۴۰mmHg نشان‌دهنده احتباس Co_2 است.
اسمولالیت پلاسما	تنظیم اسمزی تغییر می‌کند: آستانه‌های اسمزی برای آزادسازی AVP و تشنگی کاهش می‌یابند؛ میزان دفع هورمونی افزایش می‌یابد.	در طی بارداری طبیعی، میزان اسمولالیت سرمی حدود ۱۰mOsm/L (سدیم سرم حدود ۵mEq/L) کاهش می‌یابد؛ افزایش متابولیسم AVP توسط جفت ممکن است موجب دیابت بی‌مزه‌گذرا در طی بارداری شود.

AVP=وازوپرسین؛ IVP=پیلوگرافی داخل وریدی؛ PCO_2 =فشار نسبی دی اکسیدکربن.

دور داشت.

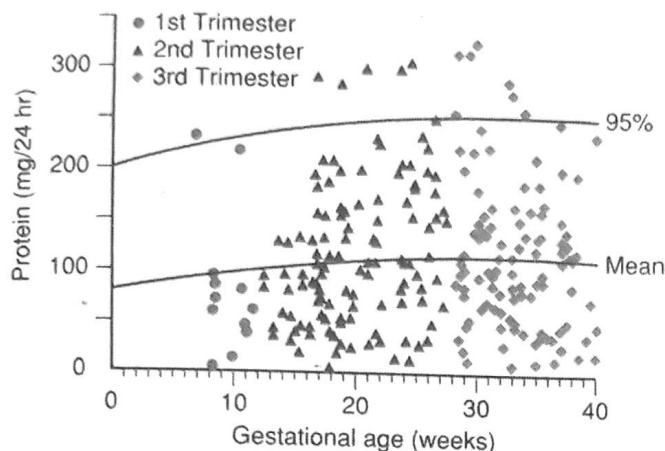
هماچوری، در صورتی که ناشی از آلودگی طی جمع‌آوری نمونه نباشد (که البته در اغلب موارد به همین دلیل ایجاد می‌شود)، در اغلب موارد بیانگر بیماری سیستم ادراری یا عفونت می‌باشد. البته زایمان و وضع حمل دشوار می‌تواند با آسیب رساندن به مثانه و پیشابراه موجب هماچوری شود.

پروتئینوری در بیماران غیرباردار معمولاً به صورت دفع پروتئین به میزان بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در روز تعریف می‌شود. به دلیل هیپرفیلتراسیون که قبلاً شرح داده شد و نیز کاهش احتمالی بازجذب لوله‌ای، پروتئینوری قابل ملاحظه در دوران بارداری معمولاً به صورت دفع پروتئین به میزان حداقل ۳۰۰ میلی‌گرم در روز تعریف می‌شود (Oduyayo, ۲۰۱۲). Higby و همکارانش (۱۹۹۴) میزان دفع پروتئین را در ۲۷۰ زن طبیعی در سرتاسر دوران بارداری اندازه‌گیری کردند (تصویر ۱۴-۴). میانگین دفع ۲۴ ساعته آنها برای سه ماهه بارداری اول و دوم و سوم، هر سه، ۱۱۵ میلی‌گرم بود، و محدوده اطمینان ۹۵

غیر بارداری، موجب ادرار شبانه (Nocturia) می‌شود که در این حالت، ادرار رقیق‌تر از حالت غیر بارداری است. عدم توانایی زن باردار جهت دفع ادرار تغلیظ شده پس از عدم مصرف مایعات به مدت حدود ۱۸ ساعت، ضرورتاً نشانگر آسیب کلیوی نمی‌باشد. در حقیقت، در این شرایط کلیه به‌طور کاملاً طبیعی و مناسب با دفع مایع خارج سلولی به حرکت درآمده با اسمولالیت نسبتاً پایین، به وظیفه خود عمل می‌کند.

بررسی ادرار

گلوکوزوری در طی بارداری لزوماً غیر طبیعی نمی‌باشد. علت این حالت در اغلب موارد، افزایش قابل توجه فیلتراسیون گلومرولی همراه با کاهش توانایی بازجذب لوله‌ای برای گلوکز فیلتر شده می‌باشد. Chesley (۱۹۶۳) تخمین زد که تنها به همین علت، حدود ۱/۶ از تمامی زنان باردار بایستی دفع ادراری گلوکز داشته باشند. حتی با وجود شیوع گلوکوزوری در طی بارداری، در این حالت احتمال دیابت قندی را نبایستی از نظر



تصویر ۴-۱۴. نمودار پراکنده (scatter) از زنان که دفع کلی پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته را نشان می‌دهد. محدوده‌های اطمینان ۹۵٪ و میانگین، مشخص شده‌اند.

خطاهای جمع‌آوری نیز اجتناب می‌شود. ایراد این روش آن است که میزان پروتئین به ازای هر واحد از کراتینین دفع شده در طول یک دوره ۲۴ ساعته ثابت نیست، و آستانه‌های متغیری برای تعیین حالت غیرطبیعی آن مطرح شده‌اند. Waugh و همکارانش (۲۰۰۳)، نوموگرام‌هایی برای نسبت‌های کراتینین و میکروآلبومین ادراری در حاملگی‌های بدون عارضه را ابداع کرده‌اند.

حالب‌ها

پس از بالآمدن و خروج کامل رحم از لگن، این عضو روی حالب‌ها قرار گرفته و موجب جابجایی آنها به سمت خارج و فشردگی آنها بر روی لبه لگن می‌شود. تون داخل حالب در بالای این سطح افزایش می‌یابد (Rubi, ۱۹۶۸). اتساع پیشابراهی در ۸۶٪ از زنان در سمت راست بیشتر است (تصویر ۴-۱۵) (Schulman, ۱۹۷۵). این اختلاف در میزان اتساع، ممکن است ناشی از بالشتک ایجاد شده توسط کولون سیگموئید برای حالب چپ، و همچنین فشار بیشتر بر روی حالب راست در اثر چرخش رحم به سمت راست باشد. مجموعه ورید تخمدانی راست که در طی بارداری اتساع فراوانی یافته است، به‌طور مایل بر روی حالب راست قرار دارد و ممکن است نقش قابل توجهی در اتساع حالب راست داشته باشد.

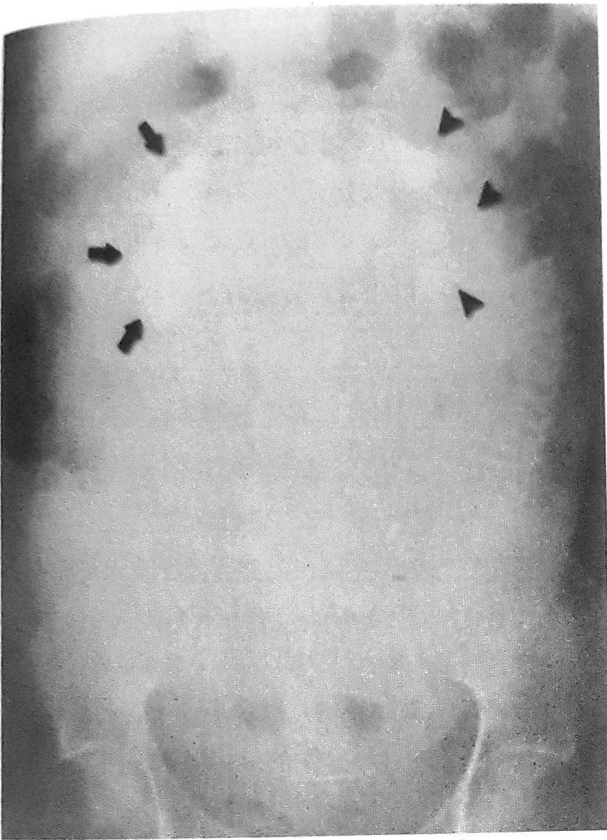
مکانیسم احتمالی دیگر، تأثیر پروژسترون می‌باشد.

درصد نیز ۲۶۰ میلی‌گرم در روز بود که تفاوت معنی‌داری در بین هیچ‌یک از سه ترمیستر نداشت. به علاوه، این پژوهشگران نشان دادند که میزان دفع آلبومین در حداقل ممکن بوده و از ۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز متغیر است. مع‌هذا، با افزایش سن بارداری بیشتر می‌شود که با اوج (یا بالاترین) میزان GFR مرتبط است (تصویر ۴-۱۳) (Odutayo, ۲۰۱۲).

اندازه‌گیری پروتئین ادرار. سه رویکردی که بیش از همه برای ارزیابی پروتئینوری مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارتند از: dipstick کیفی کلاسیک، جمع‌آوری کمی ۲۴ ساعته، و نسبت آلبومین به کراتینین یا نسبت پروتئین به کراتینین در یک نمونه واحد ادراری. Conrad و همکارانش (۲۰۱۴b) و همکارانش (۲۰۱۶) اخیراً نقاط ضعف هر رویکرد را مورد نقد و بررسی قرار داده‌اند. مشکل اصلی در ارزیابی با استفاده از dipstick، آن است که ترقیق یا تغلیظ ادرار توسط کلیه در آن لحاظ نمی‌شود، برای مثال، در صورت وجود پلی‌وری و ادرار بسیار رقیق، دفع بیش از حد پروتئین می‌تواند عملاً با نتیجه منفی یا بسیار ناچیز در آزمایش با dipstick نیز همراه باشد.

جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته تحت تأثیر اتساع دستگاه ادراری قرار می‌گیرد که در ادامه شرح داده خواهد شد. متسع شدن مسیر ادراری می‌تواند سبب بروز خطاهایی به دلیل احتباس (باقی‌ماندن صدها میلی‌لیتر ادرار در دستگاه ادراری متسع شده) و هم به دلیل زمان‌بندی (ادرار باقی‌مانده ممکن است چندین ساعت پیش از جمع‌آوری آن تولید شده باشد) گردد. برای به حداقل رساندن این نقاط ضعف، بیمار ابتدا هیدراته شده و به مدت ۴۵-۶۰ دقیقه در وضعیت خوابیده به پهلو (یعنی همان وضعیت قطعی بدون ایجاد انسداد) قرار داده می‌شود. سپس از بیمار درخواست می‌شود که ادرار خود را تخلیه کند، و این نمونه ادرار وی دور ریخته می‌شود. جمع‌آوری ۲۴ ساعته وی، بلافاصله پس از این تخلیه ادرار آغاز می‌شود. در طی آخرین ساعت جمع‌آوری ادرار نیز بیمار مجدداً در وضعیت خوابیده به پهلو قرار داده می‌شود؛ ولی در پایان این یک ساعت، نمونه نهایی ادرار در حجم کل جمع‌آوری شده محاسبه می‌شود (Lindheimer, ۲۰۱۰).

نسبت پروتئین به کراتینین، نوعی رویکرد نویدبخش است، زیرا داده‌ها را می‌توان به سرعت تهیه کرد و از بروز



تصویر ۱۵-۴. هیدرونفروز. عکس ساده از تصویر دقیقه ۱۵ یک پیلوگرام داخل وریدی (IVP). هیدرونفروز متوسط سمت راست (پیکان‌ها) و هیدرونفروز خفیف سمت چپ (نوک پیکان‌ها) در هفته ۳۵ بارداری، طبیعی می‌باشند.

نزدیک‌تر شویم، به ویژه در زنان نولی‌پار که عضو نمایش جنین در آنها اغلب پیش از زایمان انگاژه می‌شود، تمامی قاعده مثانه به سمت جلو و بالا رانده شده و سطح محدب طبیعی آن به مقعر تبدیل می‌شود. در نتیجه، دشواری روش‌های تشخیصی و درمانی به میزان زیادی افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، فشار عضو نمایش جنین موجب اختلال درناز خون و لنف از قاعده مثانه می‌شود؛ لذا این ناحیه دچار ادم شده و به آسانی آسیب می‌بیند و احتمالاً نسبت به بروز عفونت مستعدتر می‌شود.

سیستم گوارشی

با پیشرفت بارداری، معده و روده‌ها جای خود را به رحم در حال رشد می‌دهند. در نتیجه، یافته‌های فیزیکی مربوط به بیماری‌های معین، تغییر می‌یابند. به عنوان مثال با بزرگ شدن

Jenkins و VanWagenen (۱۹۳۹) ادامهٔ اتساع حالب پس از برداشتن جنین میمون (ولی نگه‌داشتن جفت در محل خود) را شرح دادند. البته شروع نسبتاً ناگهانی اتساع در زنان در اواسط بارداری، با فشار رحمی بر پیشابراه بیشتر سازگاری دارد تا تأثیر هورمونی.

همراه با اتساع حالب، طولیل شدن آن نیز روی می‌دهد که معمولاً موجب ایجاد منحنی‌هایی با اندازه متغیر می‌شود؛ منحنی‌های کوچکتر ممکن است زوایای تندی را تشکیل دهند. نامگذاری این منحنی‌ها به صورت گره (Kink) چندان صحیح نیست، زیرا این اصطلاح اشاره به انسداد دارد. زمانی که عکس‌های رادیوگرافیک در همان صفحه منحنی گرفته شوند، معمولاً منحنی‌های منفرد یا دوتایی دیده می‌شوند که کم و بیش به صورت زوایای تندی در حالب می‌باشند. با مشاهده این منحنی‌ها در زوایای قائمه، در می‌یابیم که آنها به جای گره، بیشتر منحنی‌های ملایم هستند. علی‌رغم این تغییرات آناتومیک، عوارض مربوط به اورتروسکوپی، بین زنان باردار و غیرباردار چندان تفاوت نمی‌کند (Semins, ۲۰۱۴).

مثانه

قبل از هفته ۱۲، تغییرات آناتومیک چندانانی در مثانه روی نمی‌دهند. هرچند، از این زمان به بعد، افزایش اندازه رحم همراه با پرخونی تمامی ارگان‌های لگنی و هیپرپلازی بافت‌های همبندی و عضلانی مثانه، تریگون مثانه را بالا برده و موجب ضخیم شدن حاشیه خلفی یا داخل حالبی آن می‌شود. تداوم این روند تا پایان بارداری، موجب عمیق شدن و پهن شدن قابل توجه تریگون می‌شود. مخاط مثانه، بجز افزایش اندازه و پیچ و تاب عروق خونی آن، تغییر دیگری نمی‌یابد.

Iosif و همکاران (۱۹۸۰) دریافتند که فشار مثانه در زنان نخست‌زا از $8\text{cmH}_2\text{O}$ در اوایل بارداری به $20\text{cmH}_2\text{O}$ در زمان ترم می‌رسد. جهت جبران کاهش ظرفیت مثانه، طول مطلق و عملکردی پیشابراه به ترتیب حدود $6/7$ و $4/8\text{mm}$ افزایش می‌یابند. در نهایت جهت حفظ اختیار ارادی ادرار، حداکثر فشار داخلی پیشابراهی از 70 به $93\text{cmH}_2\text{O}$ افزایش می‌یابد. با این همه، حداقل نیمی از زنان تا سه ماهه سوم، دچار بی‌اختیاری ادراری می‌شوند (Abdullah, ۲۰۱۶a). در حقیقت، خروج ادرار حتماً پایستی در تشخیص‌های افتراقی پارگی پرده‌های جنینی نیز در نظر گرفته شود. هرچه به پایان بارداری

غلظت آلبومین سرم در طی بارداری کاهش می‌یابد. به عنوان مثال، غلظت آلبومین در اواخر بارداری، حدود 3g/dL است در حالی که میزان آن در زنان غیر باردار برابر با $4/3\text{g/dL}$ می‌باشد (Mendenhall, ۱۹۷۰). مع‌هذا، به علت افزایش حجم پلاسما در دوران بارداری، میزان تام آلبومین افزایش می‌یابد. سطح گلوبولین‌های سرم نیز اندکی افزایش می‌یابد.

لوسین آمینوپتیداز نوعی آنزیم پروتئولیتیک کبدی است که سطح سرمی آن ممکن است در بیماری‌های کبدی افزایش یابد. فعالیت لوسین آمینوپتیداز در سرم زنان باردار افزایش چشمگیری یافته است. این افزایش ناشی از پدیدارشدن نوعی آنزیم (های) اختصاصی بارداری می‌باشد که سوبستراهای آن خصوصیات مشخصی دارند (Song, ۱۹۶۸). آمینوپتیداز القاء شده در اثر بارداری، دارای فعالیت اکسی‌توسیناز و وازوپرسیناز بوده و گاه باعث دیابت بیمزه گذرا می‌گردد. ✕

■ کیسه صفرا

در طی بارداری طبیعی، قدرت انقباض کیسه صفرا کاهش می‌یابد که این امر، موجب افزایش حجم باقیمانده در آن می‌شود (Braverman, ۱۹۸۰). پروژسترون با مهار تحریک ماهیچه صاف با واسطه کوله‌سیستوکینین (که تنظیم‌کننده اصلی انقباض کیسه صفرا است)، موجب اختلال بالقوه در انقباض این عضو می‌شود. اختلال در تخلیه کیسه صفرا منجر به استاز می‌شود؛ با در نظر گرفتن اینکه اشباع کلسترول نیز در طی بارداری افزایش می‌یابد، می‌توان علت افزایش شیوع سنگ‌های کلسترولی را در زنان مولتی‌پار دریافت. در یک مطالعه، تقریباً ۸ درصد زنانی که در هفته ۱۸ و یا ۳۶ بارداری تحت تصویربرداری قرار گرفتند، شن ریزه یا سنگ در کیسه صفرا داشتند (Ko, ۲۰۱۴).

با اینکه از مدت‌ها قبل دریافته‌ایم که بارداری موجب کلستاز داخل کبدی و خارش بارداری (pruritus gravidarum) ناشی از احتباس نمک‌های صفراوی می‌شود، ولی تأثیرات بارداری بر میزان اسیدهای صفراوی موجود در سرم مادر هنوز به درستی مشخص نشده است. کلستاز بارداری به طور کامل‌تر در فصل ۵۵ توضیح داده شده است.

رحم، آپاندیس معمولاً به سمت بالا و کمی خارج جابجا می‌شود و حتی گاهی به پهلوی راست می‌رسد.

سوزش سردل^۱ (heartburn) نیز در طی بارداری شایع بوده و به احتمال زیاد ناشی از رفلاکس ترشحات اسیدی به بخش تحتانی مری می‌باشد. اگرچه تغییر موقعیت معده احتمالاً در وقوع مکرر این حالت نقش دارد، ولی تون اسفنکتر تحتانی مری نیز کاهش یافته است. علاوه بر آن، در زنان باردار فشار داخل مری پایین‌تر و فشار داخل معده‌ای بالاتر است. در عین حال، امواج پریستالتیسم مروی سرعت و دامنه کمتری دارند (Ulmsten, ۱۹۷۸).

به نظر می‌رسد که زمان تخلیه معده در هر سه ماهه و همچنین در مقایسه با زنان غیر باردار تغییری نمی‌کند (Macfie, ۱۹۹۱; Wong, ۲۰۰۲, ۲۰۰۷). البته در طی زایمان و به ویژه پس از تجویز داروهای ضد درد، ممکن است زمان تخلیه معده به میزان قابل توجهی طولانی‌تر شود. در نتیجه، یکی از خطرات اصلی بی‌هوشی عمومی در زایمان، رگورژیتاسیون و آسپیراسیون محتویات غذایی و یا شدیداً اسیدی معده است.

هموروئیدها در طی بارداری نسبتاً شایع هستند (۲۰۱۵، Shin). آنها عمدتاً ناشی از یبوست و فشار بالای وریدهای رکتال در زیر سطح رحم بزرگ شده می‌باشند.

■ کبد

اگرچه در برخی حیوانات، اندازه کبد در طی بارداری افزایش می‌یابد، ولی در بارداری انسان اینطور نیست. به رغم این امر، جریان خون شریان کبدی و ورید پورت هر دو افزایش چشمگیری می‌یابند (Clapp, ۲۰۰۰).

برخی تست‌های آزمایشگاهی مورد استفاده جهت ارزیابی عملکرد کبدی، در طی بارداری طبیعی تغییراتی را نشان داده‌اند. (ضمیمه کتاب را ببینید). فعالیت کلی آلکالین فسفاتاز سرم در طی بارداری طبیعی تقریباً ۲ برابر می‌شود، ولی بخش اعظم این افزایش، ناشی از ایزوزیم‌های مقاوم به حرارت آلکالین فسفاتاز جفتی می‌باشد. میزان آسپارات ترانس‌آمیناز (AST)، آلانین ترانس‌آمیناز (ALT)، گاما - گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)، و بیلی‌روبین در طی بارداری در مقایسه با مقادیر طبیعی در حالت غیر بارداری، کمی کاهش یافته است (Ruiz-Extremera, ۲۰۰۵; Cartozzo, ۲۰۱۳).

سیستم اندوکرین

غده هیپوفیز

در طی بارداری طبیعی، غده هیپوفیز به میزان حدود ۱۳۵٪ بزرگ می‌شود (Gonzalez, ۱۹۸۸). اگرچه این بزرگی به حدی است که ممکن است بر کیاسمای بینایی فشار آورده و میدان‌های بینایی را محدود سازد، ولی عملاً اختلالات بینایی ناشی از بزرگ‌شدن غده هیپوفیز در طی بارداری طبیعی نادر هستند و معمولاً به دلیل ماکروآدنوم ایجاد می‌شود (۲۰۱۴، Lee). بزرگی غده هیپوفیز، عمدتاً در اثر هیپرپلازی و هیپرتروفی ناشی از استروژن در لاکتوتروف‌ها ایجاد می‌شود (Feldt-Rasmussen, ۲۰۱۱)؛ و همان‌طور که در ادامه شرح داده خواهد شد، سطوح سرمی پرولاکتین مادر نیز همگام با این افزایش اندازه، افزایش می‌یابند. تعداد گنادوتروف‌ها کاهش یافته، ولی تعداد کورتیکوتروف‌ها و تیروتروف‌ها ثابت باقی می‌ماند. سوماتوتروف‌ها معمولاً به دلیل بازخورد منفی ناشی از تولید هورمون رشد توسط جفت، کاهش می‌یابند.

در نخستین روزهای پس از زایمان، حداکثر اندازه هیپوفیز می‌تواند در MRI به ۱۲ میلی‌متر برسد، ولی اندازه این غده از آن پس به سرعت فروکش کرده و تا ۶ ماه پس از زایمان، به اندازه طبیعی خود می‌رسد (Feldt-Rasmussen, ۲۰۱۱). Scheithauer و همکاران (۱۹۹۰) شواهدی ارائه دادند که نشان می‌داد میزان بروز پرولاکتینوماهای هیپوفیزی، در طی بارداری افزایش نمی‌یابد. در صورتی که این تومورها قبل از بارداری بزرگ باشند (یک ماکروآدنوم با قطر ۱۰mm یا بیشتر)، احتمال بزرگ‌شدن آنها در طی بارداری بیشتر است (فصل ۵۸). وجود غده هیپوفیز مادر برای حفظ بارداری ضروری نمی‌باشد. زنان بسیاری به رغم برداشتن هیپوفیز، بارداری خود را با موفقیت به پایان رسانیده‌اند و تحریک زایمان خود بخودی در آنها به کمک گلوکوکورتیکوئیدها همراه با هورمون تیروئید و وازوپرسین جبرانی صورت گرفته است.

هورمون رشد

در طی سه ماهه اول، هورمون رشد عمدتاً توسط غده هیپوفیز مادر ترشح می‌شود و غلظت آن در سرم و مایع آمنیونی، در محدوده دوره غیر بارداری و حدود ۰/۵ تا ۷/۵ ng/mL می‌باشد (Kletzky, ۱۹۸۵). از حدود هفته ششم، هورمون رشدی که

توسط جفت تولید شده است، قابل ردیابی می‌باشد و در هفته ۲۰، جفت منبع اصلی ترشح هورمون رشد به شمار می‌رود (Pérez-Ibave, ۲۰۱۴). میزان این هورمون در سرم مادری از حدود ۳/۵ ng/mL در هفته ۱۰، به تدریج افزایش یافته و از هفته ۲۸ به بعد به طور ثابت در حدود ۱۴ ng/mL باقی می‌ماند. میزان هورمون رشد در مایع آمنیونی در هفته ۱۴ تا ۱۵ به اوج خود می‌رسد و پس از آن به تدریج کاهش می‌یابد تا پس از هفته ۳۶ به حد پایه خود برسد.

هورمون رشد جفتی (که با هورمون رشد هیپوفیزی، در ۱۳ اسید آمینه متفاوت است) با الگوی غیر ضربانی، توسط سن‌سی‌شیوتروفوبلاست‌ها ترشح می‌شود (Newbern, ۲۰۱۱). نحوه تنظیم و اثرات فیزیولوژیک هورمون رشد جفتی به طور کامل مشخص نشده است، اما ظاهراً این هورمون، رشد جنین را با تنظیم افزایشی فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ (IGF-1) متأثر ساخته و در بروز پره‌اکلامپسی نیز نقش دارد (Mittal, ۲۰۰۷؛ Pérez-Ibave, ۲۰۱۴). سطح هورمون رشد جفتی در سرم مادر با وزن نوزاد ارتباط مثبت و با محدودیت رشد جنین ارتباط منفی دارد (Koutsaki, ۲۰۱۱). سطوح سرمی مادر با تغییرات مقاومت شریان رحمی مرتبط است (Schiessl, ۲۰۰۷). با این حال، رشد جنین در غیاب کامل هورمون رشد جفتی نیز ادامه می‌یابد. Newbern (۲۰۱۱) نتیجه گرفت که این هورمون گرچه مطلقاً ضروری نیست، اما در کنار لاکتوژن جفتی انسانی رشد جنین را تنظیم می‌نماید.

پرولاکتین

میزان پرولاکتین موجود در پلاسمای مادری در طی بارداری طبیعی افزایش چشمگیری می‌یابد. سطوح سرمی آن در زمان ترم، معمولاً ۱۰ برابر بیشتر از زنان طبیعی غیر باردار هستند (حدود ۱۵۰ ng/mL). به نحوی متناقض، پس از وضع حمل، غلظت پرولاکتین پلازما، حتی در زنان شیرده نیز کاهش می‌یابد. در اوایل شیردهی، فوران‌های ضربانی ترشح پرولاکتین در پاسخ به مکیدن پستان روی می‌دهند.

نقش اصلی پرولاکتین سرمی مادر، اطمینان از شیردهی است. در اوایل بارداری، پرولاکتین موجب شروع سنتز DNA و میتوز در سلول‌های اپی‌تلیال غده‌ای و سلول‌های آلونولر پیش ترشخی در پستان می‌شود. پرولاکتین همچنین موجب افزایش تعداد گیرنده‌های استروژن و پرولاکتین در این سلول‌ها

هیپوفیز جنین موجب ترشح TSH شود (Thorpe-Beeston, ۱۹۹۱).

تغییرات TSH سرمی و hCG سرم بسته به سن بارداری، در تصویر ۱۶-۴ نشان داده شده‌اند. همانگونه که در فصل ۵ ذکر خواهد شد، زیر واحدهای آلفای این دو گلیکوپروتئین یکسان هستند، در حالی که زیرواحدهای بتا، با وجود شباهت به یکدیگر، توالی‌های اسید آمینه‌ای متفاوتی دارند. این شباهت ساختاری، موجب می‌شود تا hCG دارای فعالیت تیروتروپ داخلی بوده و لذا سطوح سرمی بالای آن موجب تحریک تیروئید گردد. در حقیقت، TSH در بیش از ۸۰٪ از زنان باردار در سه ماهه اول کاهش می‌یابد، ولی با این حال در محدوده طبیعی زنان غیر باردار باقی می‌ماند.

تغییرات فیزیولوژیک بارداری موجب می‌شوند که تولید هورمون‌های تیروئیدی در غده تیروئید، حدود ۴۰ تا ۱۰۰ درصد افزایش یابد تا بتواند نیازهای مادر و جنین را مرتفع سازد (Moleti, ۲۰۱۴). جهت نیل به این مقصود، بارداری موجب تغییرات متعددی در غده تیروئید می‌شود. از لحاظ آناتومیک در طی بارداری، تیروئید دچار بزرگی متوسطی می‌شود که ناشی از هیپرپلازی غده‌ای و افزایش عروق آن می‌باشد. Glinoe و همکاران (۱۹۹۰) دریافتند که حجم متوسط تیروئید از ۱۲mL در سه ماهه اول، به ۱۵mL در زمان وضع حمل می‌رسد. بارداری طبیعی عموماً موجب تیرومگالی قابل توجهی نمی‌شود. بنابراین در صورت بروز هر نوع گواتر بایستی بررسی‌های کامل انجام گیرد.

گلوبولین اتصالی به تیروکسین (ناقل پروتئینی اصلی) (TBG) از اوایل سه ماهه اول شروع به افزایش نموده و در حدود هفته ۲۰ به اوج خود می‌رسد و تا پایان بارداری به طور ثابت در حد دو برابر میزان پایه خود باقی می‌ماند (تصویر ۱۶-۴). افزایش غلظت TBG، هم از افزایش میزان سنتز کبدی (به دلیل تحریک ناشی از استروژن) و هم از کاهش میزان متابولیسم (به دلیل افزایش گلیکوزیلاسیون و سیالیلاسیون TBG) ناشی می‌شود. این سطوح افزایش یافته TBG، سبب افزایش غلظت سرمی کل تیروکسین (T_4) و تری‌یدوتیرونین (T_3) می‌شوند، ولی تأثیری بر سطوح آزاد سرمی T_3 و T_4 (که به لحاظ فیزیولوژیک حایز اهمیت هستند) نمی‌گذارند. به طور اخص، تیروکسین کلی سرم (T_4) از هفته ۶ تا ۹ به سرعت افزایش می‌یابد و در هفته ۱۸ به سطح ثابتی

می‌رسد. در نهایت، پرولاکتین موجب القای سنتز RNA سلول‌های آلونولر پستانی، ساخت گالاکتوز، و تولید کازئین، لاکتوبومین، لاکتوز و لیپیدها می‌گردد (Andersen, ۱۹۸۲). Kauppila و همکاران (۱۹۸۷) دریافتند که یک زن مبتلا به کمبود منفرد پرولاکتین، پس از دو بارداری قادر به شیردهی نبوده است؛ این امر ضرورت مسلم وجود پرولاکتین را برای شیردهی نشان می‌دهد، ولی وجود این هورمون برای بارداری موفق ضرورتی ندارد. Grattan (۲۰۱۵) نقش‌های فیزیولوژیک متعدد پرولاکتین برای تسهیل تطابق با بارداری را بررسی کرده است. یک نقش احتمالی که برای پرولاکتین مطرح است نقش قطعات پرولاکتینی در ایجاد کادیومیوپاتی حوالی زایمان می‌باشد (فصل ۴۹) (Cunningham, ۲۰۱۲).

پرولاکتین به میزان فراوان در مایع آمنیونی وجود دارد. در هفته ۲۰ تا ۲۶، حدود ۱۰۰۰۰ ng/mL از آن وجود دارد که پس از آن این میزان کاهش یافته و پس از هفته ۳۴ به حداقل می‌رسد. دسیدوای رحم محل ساخت پرولاکتین موجود در مایع آمنیونی می‌باشد. اگرچه عملکرد حقیقی پرولاکتین موجود در مایع آمنیونی شناخته نشده است، مطرح شده که ممکن است این ماده مانع از انتقال آب از جنین به بخش مادری شود؛ این امر مانع از دهیدراته شدن جنین می‌شود.

اکسی‌توسین و هورمون آنتی‌دیورتیک

این دو هورمون از غده هیپوفیز خلفی ترشح می‌شوند. نقش اکسی‌توسین در زایمان و شیردهی، به ترتیب در فصل‌های ۲۱ و ۳۶ شرح داده خواهد شد. Brown و همکارانش (۲۰۱۳) به نقد و بررسی مکانیسم‌های پیچیده‌ای پرداخته‌اند که سبب سکون سیستم‌های اکسی‌توسینی در دوران بارداری می‌شوند. سطوح هورمون آنتی‌دیورتیک، که وازوپرسین نیز نامیده می‌شود، در دوران بارداری تغییری نمی‌کنند.

■ غده تیروئید

هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) توسط هیپوتالاموس ترشح شده و سلول‌های تیروتروپ هیپوفیز قدامی را تحریک می‌کند تا آنها هورمون محرک تیروئید (TSH) یا تیروتروپین را آزاد کنند. میزان TRH (هورمون رهاکننده تیروئیدی) در طی بارداری طبیعی افزایش نمی‌یابد، ولی TRH از جفت می‌گذرد و ممکن است با تحریک

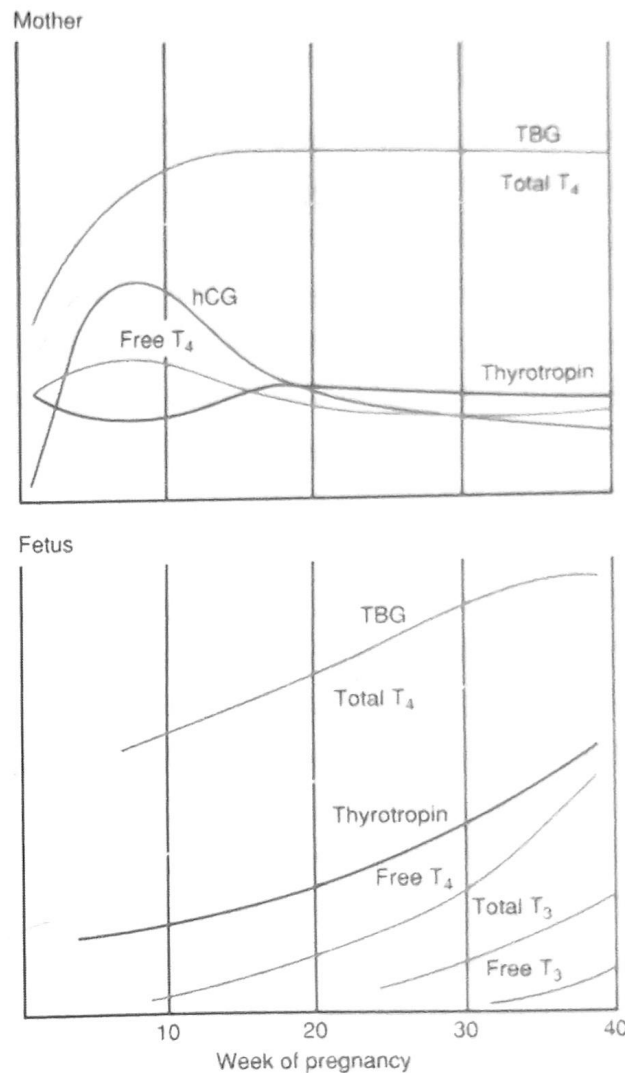
می‌رسد. سطوح آزاد T_4 سرمی تنها کمی افزایش می‌یابد و با سطوح hCG به اوج خود می‌رسد و سپس هر دو به سطح نرمال بازمی‌گردند.

جالب اینجاست که ترشح T_4 و T_3 در تمامی زنان باردار یکسان نمی‌باشد (Glinoe, ۱۹۹۰). تقریباً $\frac{1}{3}$ از زنان دچار کاهش نسبی تیروکسین خون، ترشح ترجیحی T_3 و سطوح بالاتر (و البته طبیعی) TSH سرم می‌شوند. بنابراین، ممکن است تنوع قابل توجهی در تنظیمات تیروئیدی در طی بارداری طبیعی وجود داشته باشد. همان‌طور که به تفصیل در فصل ۵۸ شرح داده خواهد شد، جنین به تیروکسین مادری (که در مقادیری اندک از جفت عبور می‌کند تا عملکرد طبیعی تیروئید جنین را حفظ کند) وابسته است. به خاطر دارید که تیروئید جنین تا هفته ۱۰ الی ۱۲ بارداری، تغلیظ‌یافته را آغاز نمی‌کند. سنتر و ترشح هورمون تیروئید توسط هورمون محرک تیروئید مترشح از هیپوفیز، تقریباً در هفته ۲۰ آغاز می‌شود. در بدو تولد، حدود ۳۰ درصد از T_4 موجود در خون بند ناف، منشأ مادری دارد (Leung, ۲۰۱۲).

ارزیابی‌های عملکرد تیروئید

سرکوب طبیعی TSH در طول بارداری ممکن است به غلط، تشخیص هیپرتیروئیدی تحت بالینی را مطرح سازد. نگرانی بزرگ‌تر، عدم تشخیص زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه به علت غلظت‌های سرکوب شده TSH است. جهت کاهش احتمال این تشخیص‌های نادرست، Dashe و همکاران وی (۲۰۰۵) با انجام یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در بیمارستان پارکلند، منحنی‌های نرمال TSH را در دوران بارداری ترسیم کردند؛ این منحنی‌های نرمال برحسب سن و برای بارداری‌های تک‌قلو و دوقلو ترسیم شده‌اند (تصویر ۱۷-۴). به همین ترتیب، آشور و همکارانش (۲۰۱۰) محدوده طبیعی برای T_3 آزاد، T_4 آزاد، و TSH بدن مادر را در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ بارداری تعیین کرده‌اند.

مطالعات متابولیک نشان داده‌اند که این تغییرات پیچیده و فراوان در تنظیم تیروئید در طی بارداری، وضعیت تیروئید مادری را تغییر نمی‌دهند. اگرچه میزان متابولیسم پایه در طی بارداری طبیعی حتی تا ۲۵٪ افزایش می‌یابد، ولی بخش اعظم این افزایش در مصرف اکسیژن، مربوط به فعالیت متابولیک جنینی است. با توجه به سطح بدنی جنین همراه با سطح بدنی



تصویر ۴-۱۶. تغییرات نسبی عملکرد تیروئید مادری و جنینی در طی بارداری. تغییرات مادری، شامل افزایش زودرس و چشمگیر تولید گلوبولین اتصالی به تیروکسین (TBG) توسط کبد و تولید hCG توسط جفت می‌باشند. افزایش گلوبولین اتصالی به تیروکسین موجب افزایش غلظت تیروکسین (T_4) سرم می‌شود و hCG دارای فعالیت مشابه تیرونروپین بوده و ترشح T_4 آزاد مادری را تحریک می‌نماید. این افزایش گذرای T_4 سرم در اثر hCG موجب مهار ترشح تیرونروپین مادری می‌شود. بجز افزایش بسیار اندک T_4 آزاد در زمان به اوج رسیدن hCG، این مقادیر معمولاً بدون تغییر باقی می‌مانند. سطوح سرمی تمامی ترکیبات تیروئیدی در بدن جنین، در دوران بارداری به صورت پیوسته افزایش می‌یابند. نری‌دتیروئین (T_3) جنینی تا اواخر دوران بارداری افزایش نمی‌یابد.

■ غدد پاراتیروئید

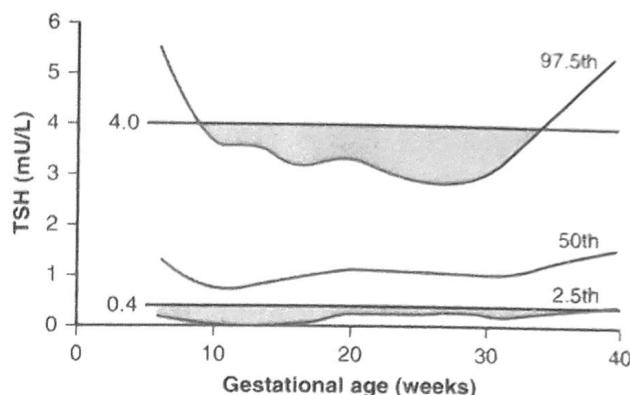
در یک مطالعه طولی بر روی ۲۰ زن، دریافتند که تمامی شاخص‌های بازگردش (turnover) استخوانی در طی بارداری طبیعی افزایش می‌یابند و تا ۱۲ ماه پس از زایمان به حد پایه خود باز نمی‌گردند (More, ۲۰۰۳). آنها چنین نتیجه گرفتند که کلسیم مورد نیاز برای رشد جنین و شیردهی، ممکن است حداقل تا حدی از استخوان‌های مادر بیرون کشیده شود. عواملی که بر راندمان بازگردش استخوانی تأثیر می‌گذارند، منجر به تشکیل اسکلت مطلوب جنینی به خرج مادر می‌شوند و اینگونه است که بارداری دوره‌ای است که منجر به استئوپورز می‌شود (Sanz- Salvador, ۲۰۱۵). این پژوهشگران گفتند جلوگیری به دلیل ندانستن عوامل خطر مشخص مشکل است.

هورمون پاراتیروئید

کاهش حاد یا مزمن کلسیم پلاسما و یا کاهش حاد منیزیم، موجب تحریک آزادسازی هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌شود، در حالی که افزایش کلسیم و منیزیم، موجب کاهش میزان هورمون پاراتیروئید می‌گردد. تأثیر این هورمون بر برداشت از استخوان، جذب روده‌ای و بازجذب کلیوی موجب افزایش کلسیم و کاهش فسفات در مایع خارج سلولی می‌شود.

معدنی شدن اسکلت جنین به حدود ۳۰ گرم کلسیم (و عمدتاً در سه ماهه سوم) نیاز دارد (Sanz- Salvador, ۲۰۱۵). اگرچه این رقم تنها معادل ۳ درصد از کل کلسیم موجود در اسکلت مادر است، ولی تأمین کلسیم همچنان یک چالش برای مادر به شمار می‌رود. در اکثر شرایط، افزایش جذب کلسیم مادری، این کلسیم اضافی را فراهم می‌آورد. در دوران بارداری، میزان کلسیم جذب شده به تدریج افزایش می‌یابد و در سه ماهه سوم به حدود ۴۰۰ میلی‌گرم در روز می‌رسد. به نظر می‌رسد افزایش جذب کلسیم، با واسطه افزایش غلظت ۲۵، ۱-دی‌هیدروکسی ویتامین D مادر صورت می‌گیرد. این عمل، به رغم کاهش میزان PTH در اوایل بارداری رخ می‌دهد؛ PTH محرک طبیعی برای تولید ویتامین D طبیعی در کلیه است. در حقیقت، غلظت هورمون پاراتیروئید در پلاسما، در طی سه ماهه اول کاهش می‌یابد و سپس به طور پیشرونده تا پایان بارداری افزایش می‌یابد (Pittkin, ۱۹۷۹).

افزایش میزان تولید ویتامین D فعال احتمالاً ناشی از تولید PTH یا نوعی پروتئین مرتبط با PTH (PTH-rP) توسط جفت

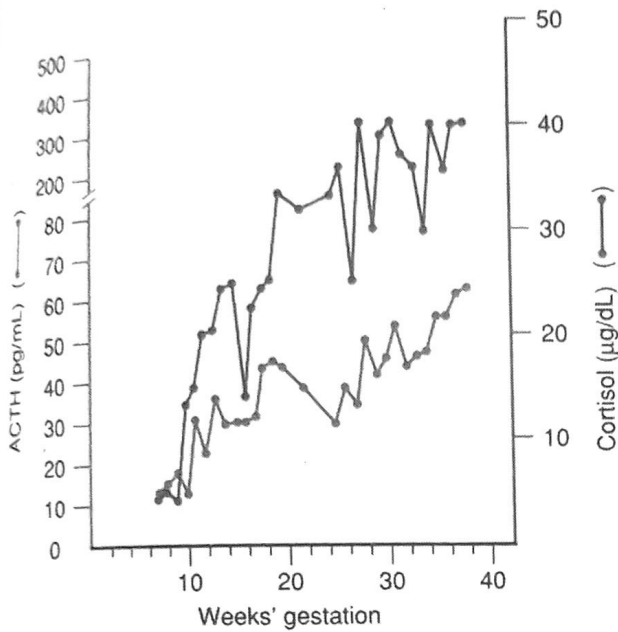


تصویر ۴-۱۷. منحنی‌های طبیعی TSH در دوران بارداری برحسب سن بارداری. این منحنی‌های طبیعی از مطالعه ۱۳۵۹۹ بارداری تک‌قلویی حاصل شده است. مقادیر مرجع در زنان غیرباردار (۰/۴ و ۴/۰ mIU/L) با خطوط تیره توپر نشان داده شده‌اند. ناحیه سایه‌دار فوقانی نشان می‌دهد که سطح TSH در ۲۸ درصد از بارداری‌های تک‌قلو، بالای آستانه صدک ۹۷/۵ قرار دارد. این آستانه، براساس مقدار مرجع ۴/۰ mIU/L غیرطبیعی در نظر گرفته نمی‌شود. ناحیه سایه‌دار تحتانی، بارداری‌های تک‌قلویی را نشان می‌دهد که براساس مقدار مرجع ۰/۴ mIU/L، به طور کاذب به عنوان بارداری‌هایی با سرکوب TSH در نظر گرفته می‌شوند.

مادر، میزان متابولیسم پایه تخمینی و مشاهده شده در آنها مشابه با زنان غیر باردار است.

وضعیت یُد اِسن

نیاز به یُد در طول بارداری افزایش می‌یابد (فصل ۵۸). در زنانی که یُد اندک یا محدود مصرف می‌کنند، کمبود یُد می‌تواند خود را به صورت کاهش تیروکسن و افزایش میزان TSH نشان دهد. نکته مهم آنکه، بیش از یک سوم جمعیت جهان در مناطقی زندگی می‌کنند که مصرف یُد، محدود است. برای جنین، تماس زودهنگام با هورمون تیروئید برای تشکیل و تکامل دستگاه عصبی ضروری بوده و علیرغم برنامه‌های سلامت عمومی و استفاده از مکمل یُد، کمبود شدید یُد سبب ایجاد کرتینیسم می‌شود که بیشتر از دو میلیون نفر را در سرتاسر جهان درگیر می‌کند (Syed, ۲۰۱۵).



تصویر ۱۸-۴. افزایش تدریجی کورتیزول سرم (خط آبی) و ACTH (خط قرمز) در طول بارداری طبیعی.

است. در زمان‌هایی به غیر از بارداری و شیردهی، PTH-rP معمولاً تنها در سرم زنان دچار هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی قابل شناسایی است. مع‌هذا، در دوران بارداری، غلظت PTH-rP به میزان چشم‌گیری افزایش می‌یابد. این پروتئین هم در بافت‌های جنین و هم در پستان‌های مادر ساخته می‌شود.

کلسی‌تونین

سلول‌های C که کلسی‌تونین ترشح می‌کنند، عمدتاً در ناحیه پری‌فولیکولر غده تیروئید قرار گرفته‌اند. کلسی‌تونین مخالف هورمون PTH و ویتامین D عمل می‌کند و در موارد کمبود کلسیم از اسکلت مادر محافظت می‌کند. بارداری و شیردهی ظاهراً به دلیل جنین سبب کمبود کلسیم شدید مادر می‌شوند. در حقیقت، سطح کلسی‌تونین جنین حداقل دو برابر بیشتر از سطح آن در مادر است (Ohata, ۲۰۱۶). وگرچه سطوح مادری در طول بارداری کاهش می‌یابد ولی معمولاً بعد از زایمان افزایش پیدا می‌کند (Moller, ۲۰۱۳).

کلسیم و منیزیم موجب افزایش بیوسنتز و ترشح کلسی‌تونین می‌شوند. هورمون‌های مختلف معده (گاسترین - پنتاگاسترین - گلوکاگون و پانکروئوزیمین) و بلع غذا، موجب افزایش کلسی‌تونین پلازما می‌شوند.

کورتیزول
کلسی‌تونین

■ غدد آدرنال کورتیزول

در بارداری طبیعی، غدد آدرنال مادر برخلاف غدد آدرنال جنین، دستخوش تغییرات مورفولوژیک مختصری شده یا آنکه دستخوش هیچ‌گونه تغییری نمی‌شوند. غلظت کورتیزول در سرم مادر افزایش می‌یابد، ولی بخش عمده آن به گلوبولین اتصالی به کورتیزول یا ترانس‌کورتین متصل می‌شود. میزان ترشح این گلوکوکورتیکوئید اصلی از غدد آدرنال افزایش نمی‌یابد و احتمالاً در مقایسه با زنان غیر باردار، پایین نیز می‌باشد. البته میزان پاکسازی متابولیک کورتیزول در طی بارداری پایین‌تر است، زیرا نیمه‌عمر آن در مقایسه با زنان غیر باردار تقریباً ۲ برابر شده است (Migeon, ۱۹۵۷). تجویز استروژن، مثلاً اغلب قرص‌های ضدبارداری، موجب تغییراتی در میزان کورتیزول و ترانس‌کورتین سرم می‌شود که مشابه با تغییرات مشاهده شده در طی بارداری می‌باشند (Jung, ۲۰۱۱). در اوایل بارداری، میزان کورتیکوتروپین (ACTH) در

کاهش می‌یابد. با پیشرفت بارداری، میزان

ACTH و کورتیزول آزاد به شدت و متناسب با یکدیگر افزایش

می‌یابد (تصویر ۱۸-۴). این تناقض آشکار هنوز به درستی درک نشده است. بعضی پیشنهاد می‌کنند که میزان بالای کورتیزول آزاد در طی بارداری ناشی از «تنظیم مجدد» مکانیسم فیدبک مادری بر روی سطوح بالاتر می‌باشد (Nden, ۱۹۸۱). آنها همچنین بیان می‌کنند که این امر، ممکن است ناشی از مقاومت بافتی به کورتیزول باشد. Keller-Wood (۲۰۰۱) بعدها بیان کردند که این موارد ممکن است به علت تأثیر آنتاگونیستی پروژسترون بر روی مینرالوکورتیکوئیدها روی دهند. بنابراین، در پاسخ به میزان بالای پروژسترون در طی بارداری، بایستی سطوح کورتیزول آزاد نیز بالا باشند تا هومئوستاز برقرار شود.

آلدوسترون

از هفته ۱۵، غدد آدرنال مادری مقادیر افزایش یافته و قابل توجهی از آلدوسترون (که همان مینرالوکورتیکوئید اصلی است) را ترشح می‌نمایند. تا سه ماهه سوم، حدود ۱mg در روز ترشح

می‌شود. در صورت محدود ساختن مصرف سدیم، ترشح آلدوسترون حتی از این مقدار نیز فراتر می‌رود (Watanabe, ۱۹۶۳). در همین زمان، میزان سوبسترای رنین و آنژیوتانسین II به طور طبیعی افزایش می‌یابد که این افزایش، در نیمه دوم بارداری چشمگیرتر است. این روند موجب افزایش آنژیوتانسین II در پلاسما می‌شود که با تأثیر بر زونا گلوبومرولوزا در غدد آدرنال مادری، موجب افزایش قابل توجه ترشح آلدوسترون می‌گردد. به نظر می‌رسد که افزایش ترشح آلدوسترون در طی بارداری طبیعی، موجب محافظت در برابر تأثیر ناتریوریتیک پروژسترون و پپتید ناتریوریتیک دهلیزی می‌گردد. Gennari-Moser و همکارانش (۲۰۱۱) اخیراً شواهدی را ارائه داده‌اند دال بر آنکه آلدوسترون همانند کورتیزول می‌تواند در تنظیم رشد تروفوبلاست و اندازه جفت نقش داشته باشد.

دئوکسی کورتیکواسترون ^۱ ^۲ ^۳ ^۴ ^۵ ^۶ ^۷ ^۸ ^۹ ^{۱۰} ^{۱۱} ^{۱۲} ^{۱۳} ^{۱۴} ^{۱۵} ^{۱۶} ^{۱۷} ^{۱۸} ^{۱۹} ^{۲۰} ^{۲۱} ^{۲۲} ^{۲۳} ^{۲۴} ^{۲۵} ^{۲۶} ^{۲۷} ^{۲۸} ^{۲۹} ^{۳۰} ^{۳۱} ^{۳۲} ^{۳۳} ^{۳۴} ^{۳۵} ^{۳۶} ^{۳۷} ^{۳۸} ^{۳۹} ^{۴۰} ^{۴۱} ^{۴۲} ^{۴۳} ^{۴۴} ^{۴۵} ^{۴۶} ^{۴۷} ^{۴۸} ^{۴۹} ^{۵۰} ^{۵۱} ^{۵۲} ^{۵۳} ^{۵۴} ^{۵۵} ^{۵۶} ^{۵۷} ^{۵۸} ^{۵۹} ^{۶۰} ^{۶۱} ^{۶۲} ^{۶۳} ^{۶۴} ^{۶۵} ^{۶۶} ^{۶۷} ^{۶۸} ^{۶۹} ^{۷۰} ^{۷۱} ^{۷۲} ^{۷۳} ^{۷۴} ^{۷۵} ^{۷۶} ^{۷۷} ^{۷۸} ^{۷۹} ^{۸۰} ^{۸۱} ^{۸۲} ^{۸۳} ^{۸۴} ^{۸۵} ^{۸۶} ^{۸۷} ^{۸۸} ^{۸۹} ^{۹۰} ^{۹۱} ^{۹۲} ^{۹۳} ^{۹۴} ^{۹۵} ^{۹۶} ^{۹۷} ^{۹۸} ^{۹۹} ^{۱۰۰} ^{۱۰۱} ^{۱۰۲} ^{۱۰۳} ^{۱۰۴} ^{۱۰۵} ^{۱۰۶} ^{۱۰۷} ^{۱۰۸} ^{۱۰۹} ^{۱۱۰} ^{۱۱۱} ^{۱۱۲} ^{۱۱۳} ^{۱۱۴} ^{۱۱۵} ^{۱۱۶} ^{۱۱۷} ^{۱۱۸} ^{۱۱۹} ^{۱۲۰} ^{۱۲۱} ^{۱۲۲} ^{۱۲۳} ^{۱۲۴} ^{۱۲۵} ^{۱۲۶} ^{۱۲۷} ^{۱۲۸} ^{۱۲۹} ^{۱۳۰} ^{۱۳۱} ^{۱۳۲} ^{۱۳۳} ^{۱۳۴} ^{۱۳۵} ^{۱۳۶} ^{۱۳۷} ^{۱۳۸} ^{۱۳۹} ^{۱۴۰} ^{۱۴۱} ^{۱۴۲} ^{۱۴۳} ^{۱۴۴} ^{۱۴۵} ^{۱۴۶} ^{۱۴۷} ^{۱۴۸} ^{۱۴۹} ^{۱۵۰} ^{۱۵۱} ^{۱۵۲} ^{۱۵۳} ^{۱۵۴} ^{۱۵۵} ^{۱۵۶} ^{۱۵۷} ^{۱۵۸} ^{۱۵۹} ^{۱۶۰} ^{۱۶۱} ^{۱۶۲} ^{۱۶۳} ^{۱۶۴} ^{۱۶۵} ^{۱۶۶} ^{۱۶۷} ^{۱۶۸} ^{۱۶۹} ^{۱۷۰} ^{۱۷۱} ^{۱۷۲} ^{۱۷۳} ^{۱۷۴} ^{۱۷۵} ^{۱۷۶} ^{۱۷۷} ^{۱۷۸} ^{۱۷۹} ^{۱۸۰} ^{۱۸۱} ^{۱۸۲} ^{۱۸۳} ^{۱۸۴} ^{۱۸۵} ^{۱۸۶} ^{۱۸۷} ^{۱۸۸} ^{۱۸۹} ^{۱۹۰} ^{۱۹۱} ^{۱۹۲} ^{۱۹۳} ^{۱۹۴} ^{۱۹۵} ^{۱۹۶} ^{۱۹۷} ^{۱۹۸} ^{۱۹۹} ^{۲۰۰} ^{۲۰۱} ^{۲۰۲} ^{۲۰۳} ^{۲۰۴} ^{۲۰۵} ^{۲۰۶} ^{۲۰۷} ^{۲۰۸} ^{۲۰۹} ^{۲۱۰} ^{۲۱۱} ^{۲۱۲} ^{۲۱۳} ^{۲۱۴} ^{۲۱۵} ^{۲۱۶} ^{۲۱۷} ^{۲۱۸} ^{۲۱۹} ^{۲۲۰} ^{۲۲۱} ^{۲۲۲} ^{۲۲۳} ^{۲۲۴} ^{۲۲۵} ^{۲۲۶} ^{۲۲۷} ^{۲۲۸} ^{۲۲۹} ^{۲۳۰} ^{۲۳۱} ^{۲۳۲} ^{۲۳۳} ^{۲۳۴} ^{۲۳۵} ^{۲۳۶} ^{۲۳۷} ^{۲۳۸} ^{۲۳۹} ^{۲۴۰} ^{۲۴۱} ^{۲۴۲} ^{۲۴۳} ^{۲۴۴} ^{۲۴۵} ^{۲۴۶} ^{۲۴۷} ^{۲۴۸} ^{۲۴۹} ^{۲۵۰} ^{۲۵۱} ^{۲۵۲} ^{۲۵۳} ^{۲۵۴} ^{۲۵۵} ^{۲۵۶} ^{۲۵۷} ^{۲۵۸} ^{۲۵۹} ^{۲۶۰} ^{۲۶۱} ^{۲۶۲} ^{۲۶۳} ^{۲۶۴} ^{۲۶۵} ^{۲۶۶} ^{۲۶۷} ^{۲۶۸} ^{۲۶۹} ^{۲۷۰} ^{۲۷۱} ^{۲۷۲} ^{۲۷۳} ^{۲۷۴} ^{۲۷۵} ^{۲۷۶} ^{۲۷۷} ^{۲۷۸} ^{۲۷۹} ^{۲۸۰} ^{۲۸۱} ^{۲۸۲} ^{۲۸۳} ^{۲۸۴} ^{۲۸۵} ^{۲۸۶} ^{۲۸۷} ^{۲۸۸} ^{۲۸۹} ^{۲۹۰} ^{۲۹۱} ^{۲۹۲} ^{۲۹۳} ^{۲۹۴} ^{۲۹۵} ^{۲۹۶} ^{۲۹۷} ^{۲۹۸} ^{۲۹۹} ^{۳۰۰} ^{۳۰۱} ^{۳۰۲} ^{۳۰۳} ^{۳۰۴} ^{۳۰۵} ^{۳۰۶} ^{۳۰۷} ^{۳۰۸} ^{۳۰۹} ^{۳۱۰} ^{۳۱۱} ^{۳۱۲} ^{۳۱۳} ^{۳۱۴} ^{۳۱۵} ^{۳۱۶} ^{۳۱۷} ^{۳۱۸} ^{۳۱۹} ^{۳۲۰} ^{۳۲۱} ^{۳۲۲} ^{۳۲۳} ^{۳۲۴} ^{۳۲۵} ^{۳۲۶} ^{۳۲۷} ^{۳۲۸} ^{۳۲۹} ^{۳۳۰} ^{۳۳۱} ^{۳۳۲} ^{۳۳۳} ^{۳۳۴} ^{۳۳۵} ^{۳۳۶} ^{۳۳۷} ^{۳۳۸} ^{۳۳۹} ^{۳۴۰} ^{۳۴۱} ^{۳۴۲} ^{۳۴۳} ^{۳۴۴} ^{۳۴۵} ^{۳۴۶} ^{۳۴۷} ^{۳۴۸} ^{۳۴۹} ^{۳۵۰} ^{۳۵۱} ^{۳۵۲} ^{۳۵۳} ^{۳۵۴} ^{۳۵۵} ^{۳۵۶} ^{۳۵۷} ^{۳۵۸} ^{۳۵۹} ^{۳۶۰} ^{۳۶۱} ^{۳۶۲} ^{۳۶۳} ^{۳۶۴} ^{۳۶۵} ^{۳۶۶} ^{۳۶۷} ^{۳۶۸} ^{۳۶۹} ^{۳۷۰} ^{۳۷۱} ^{۳۷۲} ^{۳۷۳} ^{۳۷۴} ^{۳۷۵} ^{۳۷۶} ^{۳۷۷} ^{۳۷۸} ^{۳۷۹} ^{۳۸۰} ^{۳۸۱} ^{۳۸۲} ^{۳۸۳} ^{۳۸۴} ^{۳۸۵} ^{۳۸۶} ^{۳۸۷} ^{۳۸۸} ^{۳۸۹} ^{۳۹۰} ^{۳۹۱} ^{۳۹۲} ^{۳۹۳} ^{۳۹۴} ^{۳۹۵} ^{۳۹۶} ^{۳۹۷} ^{۳۹۸} ^{۳۹۹} ^{۴۰۰} ^{۴۰۱} ^{۴۰۲} ^{۴۰۳} ^{۴۰۴} ^{۴۰۵} ^{۴۰۶} ^{۴۰۷} ^{۴۰۸} ^{۴۰۹} ^{۴۱۰} ^{۴۱۱} ^{۴۱۲} ^{۴۱۳} ^{۴۱۴} ^{۴۱۵} ^{۴۱۶} ^{۴۱۷} ^{۴۱۸} ^{۴۱۹} ^{۴۲۰} ^{۴۲۱} ^{۴۲۲} ^{۴۲۳} ^{۴۲۴} ^{۴۲۵} ^{۴۲۶} ^{۴۲۷} ^{۴۲۸} ^{۴۲۹} ^{۴۳۰} ^{۴۳۱} ^{۴۳۲} ^{۴۳۳} ^{۴۳۴} ^{۴۳۵} ^{۴۳۶} ^{۴۳۷} ^{۴۳۸} ^{۴۳۹} ^{۴۴۰} ^{۴۴۱} ^{۴۴۲} ^{۴۴۳} ^{۴۴۴} ^{۴۴۵} ^{۴۴۶} ^{۴۴۷} ^{۴۴۸} ^{۴۴۹} ^{۴۵۰} ^{۴۵۱} ^{۴۵۲} ^{۴۵۳} ^{۴۵۴} ^{۴۵۵} ^{۴۵۶} ^{۴۵۷} ^{۴۵۸} ^{۴۵۹} ^{۴۶۰} ^{۴۶۱} ^{۴۶۲} ^{۴۶۳} ^{۴۶۴} ^{۴۶۵} ^{۴۶۶} ^{۴۶۷} ^{۴۶۸} ^{۴۶۹} ^{۴۷۰} ^{۴۷۱} ^{۴۷۲} ^{۴۷۳} ^{۴۷۴} ^{۴۷۵} ^{۴۷۶} ^{۴۷۷} ^{۴۷۸} ^{۴۷۹} ^{۴۸۰} ^{۴۸۱} ^{۴۸۲} ^{۴۸۳} ^{۴۸۴} ^{۴۸۵} ^{۴۸۶} ^{۴۸۷} ^{۴۸۸} ^{۴۸۹} ^{۴۹۰} ^{۴۹۱} ^{۴۹۲} ^{۴۹۳} ^{۴۹۴} ^{۴۹۵} ^{۴۹۶} ^{۴۹۷} ^{۴۹۸} ^{۴۹۹} ^{۵۰۰} ^{۵۰۱} ^{۵۰۲} ^{۵۰۳} ^{۵۰۴} ^{۵۰۵} ^{۵۰۶} ^{۵۰۷} ^{۵۰۸} ^{۵۰۹} ^{۵۱۰} ^{۵۱۱} ^{۵۱۲} ^{۵۱۳} ^{۵۱۴} ^{۵۱۵} ^{۵۱۶} ^{۵۱۷} ^{۵۱۸} ^{۵۱۹} ^{۵۲۰} ^{۵۲۱} ^{۵۲۲} ^{۵۲۳} ^{۵۲۴} ^{۵۲۵} ^{۵۲۶} ^{۵۲۷} ^{۵۲۸} ^{۵۲۹} ^{۵۳۰} ^{۵۳۱} ^{۵۳۲} ^{۵۳۳} ^{۵۳۴} ^{۵۳۵} ^{۵۳۶} ^{۵۳۷} ^{۵۳۸} ^{۵۳۹} ^{۵۴۰} ^{۵۴۱} ^{۵۴۲} ^{۵۴۳} ^{۵۴۴} ^{۵۴۵} ^{۵۴۶} ^{۵۴۷} ^{۵۴۸} ^{۵۴۹} ^{۵۵۰} ^{۵۵۱} ^{۵۵۲} ^{۵۵۳} ^{۵۵۴} ^{۵۵۵} ^{۵۵۶} ^{۵۵۷} ^{۵۵۸} ^{۵۵۹} ^{۵۶۰} ^{۵۶۱} ^{۵۶۲} ^{۵۶۳} ^{۵۶۴} ^{۵۶۵} ^{۵۶۶} ^{۵۶۷} ^{۵۶۸} ^{۵۶۹} ^{۵۷۰} ^{۵۷۱} ^{۵۷۲} ^{۵۷۳} ^{۵۷۴} ^{۵۷۵} ^{۵۷۶} ^{۵۷۷} ^{۵۷۸} ^{۵۷۹} ^{۵۸۰} ^{۵۸۱} ^{۵۸۲} ^{۵۸۳} ^{۵۸۴} ^{۵۸۵} ^{۵۸۶} ^{۵۸۷} ^{۵۸۸} ^{۵۸۹} ^{۵۹۰} ^{۵۹۱} ^{۵۹۲} ^{۵۹۳} ^{۵۹۴} ^{۵۹۵} ^{۵۹۶} ^{۵۹۷} ^{۵۹۸} ^{۵۹۹} ^{۶۰۰} ^{۶۰۱} ^{۶۰۲} ^{۶۰۳} ^{۶۰۴} ^{۶۰۵} ^{۶۰۶} ^{۶۰۷} ^{۶۰۸} ^{۶۰۹} ^{۶۱۰} ^{۶۱۱} ^{۶۱۲} ^{۶۱۳} ^{۶۱۴} ^{۶۱۵} ^{۶۱۶} ^{۶۱۷} ^{۶۱۸} ^{۶۱۹} ^{۶۲۰} ^{۶۲۱} ^{۶۲۲} ^{۶۲۳} ^{۶۲۴} ^{۶۲۵} ^{۶۲۶} ^{۶۲۷} ^{۶۲۸} ^{۶۲۹} ^{۶۳۰} ^{۶۳۱} ^{۶۳۲} ^{۶۳۳} ^{۶۳۴} ^{۶۳۵} ^{۶۳۶} ^{۶۳۷} ^{۶۳۸} ^{۶۳۹} ^{۶۴۰} ^{۶۴۱} ^{۶۴۲} ^{۶۴۳} ^{۶۴۴} ^{۶۴۵} ^{۶۴۶} ^{۶۴۷} ^{۶۴۸} ^{۶۴۹} ^{۶۵۰} ^{۶۵۱} ^{۶۵۲} ^{۶۵۳} ^{۶۵۴} ^{۶۵۵} ^{۶۵۶} ^{۶۵۷} ^{۶۵۸} ^{۶۵۹} ^{۶۶۰} ^{۶۶۱} ^{۶۶۲} ^{۶۶۳} ^{۶۶۴} ^{۶۶۵} ^{۶۶۶} ^{۶۶۷} ^{۶۶۸} ^{۶۶۹} ^{۶۷۰} ^{۶۷۱} ^{۶۷۲} ^{۶۷۳} ^{۶۷۴} ^{۶۷۵} ^{۶۷۶} ^{۶۷۷} ^{۶۷۸} ^{۶۷۹} ^{۶۸۰} ^{۶۸۱} ^{۶۸۲} ^{۶۸۳} ^{۶۸۴} ^{۶۸۵} ^{۶۸۶} ^{۶۸۷} ^{۶۸۸} ^{۶۸۹} ^{۶۹۰} ^{۶۹۱} ^{۶۹۲} ^{۶۹۳} ^{۶۹۴} ^{۶۹۵} ^{۶۹۶} ^{۶۹۷} ^{۶۹۸} ^{۶۹۹} ^{۷۰۰} ^{۷۰۱} ^{۷۰۲} ^{۷۰۳} ^{۷۰۴} ^{۷۰۵} ^{۷۰۶} ^{۷۰۷} ^{۷۰۸} ^{۷۰۹} ^{۷۱۰} ^{۷۱۱} ^{۷۱۲} ^{۷۱۳} ^{۷۱۴} ^{۷۱۵} ^{۷۱۶} ^{۷۱۷} ^{۷۱۸} ^{۷۱۹} ^{۷۲۰} ^{۷۲۱} ^{۷۲۲} ^{۷۲۳} ^{۷۲۴} ^{۷۲۵} ^{۷۲۶} ^{۷۲۷} ^{۷۲۸} ^{۷۲۹} ^{۷۳۰} ^{۷۳۱} ^{۷۳۲} ^{۷۳۳} ^{۷۳۴} ^{۷۳۵} ^{۷۳۶} ^{۷۳۷} ^{۷۳۸} ^{۷۳۹} ^{۷۴۰} ^{۷۴۱} ^{۷۴۲} ^{۷۴۳} ^{۷۴۴} ^{۷۴۵} ^{۷۴۶} ^{۷۴۷} ^{۷۴۸} ^{۷۴۹} ^{۷۵۰} ^{۷۵۱} ^{۷۵۲} ^{۷۵۳} ^{۷۵۴} ^{۷۵۵} ^{۷۵۶} ^{۷۵۷} ^{۷۵۸} ^{۷۵۹} ^{۷۶۰} ^{۷۶۱} ^{۷۶۲} ^{۷۶۳} ^{۷۶۴} ^{۷۶۵} ^{۷۶۶} ^{۷۶۷} ^{۷۶۸} ^{۷۶۹} ^{۷۷۰} ^{۷۷۱} ^{۷۷۲} ^{۷۷۳} ^{۷۷۴} ^{۷۷۵} ^{۷۷۶} ^{۷۷۷} ^{۷۷۸} ^{۷۷۹} ^{۷۸۰} ^{۷۸۱} ^{۷۸۲} ^{۷۸۳} ^{۷۸۴} ^{۷۸۵} ^{۷۸۶} ^{۷۸۷} ^{۷۸۸} ^{۷۸۹} ^{۷۹۰} ^{۷۹۱} ^{۷۹۲} ^{۷۹۳} ^{۷۹۴} ^{۷۹۵} ^{۷۹۶} ^{۷۹۷} ^{۷۹۸} ^{۷۹۹} ^{۸۰۰} ^{۸۰۱} ^{۸۰۲} ^{۸۰۳} ^{۸۰۴} ^{۸۰۵} ^{۸۰۶} ^{۸۰۷} ^{۸۰۸} ^{۸۰۹} ^{۸۱۰} ^{۸۱۱} ^{۸۱۲} ^{۸۱۳} ^{۸۱۴} ^{۸۱۵} ^{۸۱۶} ^{۸۱۷} ^{۸۱۸} ^{۸۱۹} ^{۸۲۰} ^{۸۲۱} ^{۸۲۲} ^{۸۲۳} ^{۸۲۴} ^{۸۲۵} ^{۸۲۶} ^{۸۲۷} ^{۸۲۸} ^{۸۲۹} ^{۸۳۰} ^{۸۳۱} ^{۸۳۲} ^{۸۳۳} ^{۸۳۴} ^{۸۳۵} ^{۸۳۶} ^{۸۳۷} ^{۸۳۸} ^{۸۳۹} ^{۸۴۰} ^{۸۴۱} ^{۸۴۲} ^{۸۴۳} ^{۸۴۴} ^{۸۴۵} ^{۸۴۶} ^{۸۴۷} ^{۸۴۸} ^{۸۴۹} ^{۸۵۰} ^{۸۵۱} ^{۸۵۲} ^{۸۵۳} ^{۸۵۴} ^{۸۵۵} ^{۸۵۶} ^{۸۵۷} ^{۸۵۸} ^{۸۵۹} ^{۸۶۰} ^{۸۶۱} ^{۸۶۲} ^{۸۶۳} ^{۸۶۴} ^{۸۶۵} ^{۸۶۶} ^{۸۶۷} ^{۸۶۸} ^{۸۶۹} ^{۸۷۰} ^{۸۷۱} ^{۸۷۲} ^{۸۷۳} ^{۸۷۴} ^{۸۷۵} ^{۸۷۶} ^{۸۷۷} ^{۸۷۸} ^{۸۷۹} ^{۸۸۰} ^{۸۸۱} ^{۸۸۲} ^{۸۸۳} ^{۸۸۴} ^{۸۸۵} ^{۸۸۶} ^{۸۸۷} ^{۸۸۸} ^{۸۸۹} ^{۸۹۰} ^{۸۹۱} ^{۸۹۲} ^{۸۹۳} ^{۸۹۴} ^{۸۹۵} ^{۸۹۶} ^{۸۹۷} ^{۸۹۸} ^{۸۹۹} ^{۹۰۰} ^{۹۰۱} ^{۹۰۲} ^{۹۰۳} ^{۹۰۴} ^{۹۰۵} ^{۹۰۶} ^{۹۰۷} ^{۹۰۸} ^{۹۰۹} ^{۹۱۰} ^{۹۱۱} ^{۹۱۲} ^{۹۱۳} ^{۹۱۴} ^{۹۱۵} ^{۹۱۶} ^{۹۱۷} ^{۹۱۸} ^{۹۱۹} ^{۹۲۰} ^{۹۲۱} ^{۹۲۲} ^{۹۲۳} ^{۹۲۴} ^{۹۲۵} ^{۹۲۶} ^{۹۲۷} ^{۹۲۸} ^{۹۲۹} ^{۹۳۰} ^{۹۳۱} ^{۹۳۲} ^{۹۳۳} ^{۹۳۴} ^{۹۳۵} ^{۹۳۶} ^{۹۳۷} ^{۹۳۸} ^{۹۳۹} ^{۹۴۰} ^{۹۴۱} ^{۹۴۲} ^{۹۴۳} ^{۹۴۴} ^{۹۴۵} ^{۹۴۶} ^{۹۴۷} ^{۹۴۸} ^{۹۴۹} ^{۹۵۰} ^{۹۵۱} ^{۹۵۲} ^{۹۵۳} ^{۹۵۴} ^{۹۵۵} ^{۹۵۶} ^{۹۵۷} ^{۹۵۸} ^{۹۵۹} ^{۹۶۰} ^{۹۶۱} ^{۹۶۲} ^{۹۶۳} ^{۹۶۴} ^{۹۶۵} ^{۹۶۶} ^{۹۶۷} ^{۹۶۸} ^{۹۶۹} ^{۹۷۰} ^{۹۷۱} ^{۹۷۲} ^{۹۷۳} ^{۹۷۴} ^{۹۷۵} ^{۹۷۶} ^{۹۷۷} ^{۹۷۸} ^{۹۷۹} ^{۹۸۰} ^{۹۸۱} ^{۹۸۲} ^{۹۸۳} ^{۹۸۴} ^{۹۸۵} ^{۹۸۶} ^{۹۸۷} ^{۹۸۸} ^{۹۸۹} ^{۹۹۰} ^{۹۹۱} ^{۹۹۲} ^{۹۹۳} ^{۹۹۴} ^{۹۹۵} ^{۹۹۶} ^{۹۹۷} ^{۹۹۸} ^{۹۹۹} ^{۱۰۰۰} ^{۱۰۰۱} ^{۱۰۰۲} ^{۱۰۰۳} ^{۱۰۰۴} ^{۱۰۰۵} ^{۱۰۰۶} ^{۱۰۰۷} ^{۱۰۰۸} ^{۱۰۰۹} ^{۱۰۱۰} ^{۱۰۱۱} ^{۱۰۱۲} ^{۱۰۱۳} ^{۱۰۱۴} ^{۱۰۱}

■ چشم

فشار داخل چشمی در طی بارداری کاهش می‌یابد که این امر، تا حدی ناشی از افزایش جریان خروجی مایع زجاجیه می‌باشد. حساسیت قرنیه نیز، به ویژه در اواخر بارداری کاهش می‌یابد. اغلب زنان باردار نیز دچار افزایش خفیف، ولی قابل اندازه‌گیری ضخامت قرنیه می‌شوند که به نظر می‌رسد ناشی از ادم باشد. در نتیجه، زنان باردار ممکن است در استفاده از لنزهای تماسی مناسب قبلی خود دچار مشکل شوند. کدورت‌های قرمز مایل به قهوه‌ای در سطح خلفی قرنیه (دوک‌های کروکن برگ^۱) نیز، در طی بارداری به میزان بیش از حد انتظار مشاهده می‌شوند. تأثیرات هورمونی موجب افزایش پیگمانتاسیون می‌گردند (مانند اثرات مشاهده شده در ضایعات پوستی). بجز از بین رفتن گذرای قدرت تطابق در طی بارداری و شیردهی، عملکردهای بینایی در طی بارداری تغییری نمی‌یابند. این تغییرات در دوران بارداری و همچنین، اختلالات پاتولوژیک چشمی اخیراً توسط Grant و Chung بررسی شده‌اند (۲۰۱۳).

■ خواب

اشکال در به خواب رفتن، بیدار شدن‌های مکرر، کاهش ساعات خواب شبانه و کاهش کارایی خواب از حدود هفته ۱۲ آغاز شده و تا ۲ ماه اول پس از زایمان ادامه می‌یابد (Pavlova, ۲۰۱۱). عبدالله و همکارانش (۲۰۱۶b) به این نتیجه رسیدند که آپنه خواب به‌خصوص در بیماران چاق در بارداری شایع‌تر است. بیشترین میزان اختلال خواب در دوره پس از زایمان است و ممکن است در ایجاد اندوه پس از زایمان (Postpartum blue) یا حتی افسردگی آشکار (Frank depression) نقش داشته باشد (Juulia Paavonen, ۲۰۱۷).

منابع

- Abdullah B, Ayub SH, Mohd Zahid AZ, et al: Urinary incontinence in primigravida: the neglected pregnancy predicament. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 198:110, 2016a
- Abdullah HR, Nagappa M, Siddiqui N, Chung F: Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea during pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 29:317, 2016b
- Abeysekera MV, Morris JA, Davis GK, et al: Alterations in energy homeostasis to favour adipose tissue gain: a longitudinal study in healthy pregnant women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 56:42, 2016
- Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Blicard BM, et al: Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* 22:96, 2013
- Aguin TJ, Sobel JD: Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 17:462, 2015

شانه‌ای (که موجب اعمال کشش بر اعصاب اولنار و مدیان می‌گردد) باشد (Crisp, ۱۹۶۴). کشش بر عصب مدین منجر به ایجاد علائمی می‌شود که با سندرم تونل کارپال اشتباه گرفته می‌شوند (فصل ۶۰). تحکیم و تقویت بلافاصله پس از وضع حمل آغاز شده و معمولاً ظرف مدت ۳ تا ۵ ماه کامل می‌شود. ابعاد لگن که تا ۳ ماه پس از وضع حمل و توسط MRI اندازه‌گیری می‌شوند، تفاوت چندانی با مقادیر قبل از بارداری ندارند (Huerta-Enochian, ۲۰۰۶).

سیستم عصبی مرکزی

■ حافظه

تغییرات ایجاد شده در سیستم عصبی مرکزی نسبتاً اندک بوده و اغلب جزئی هستند. زنان در طی بارداری و اوایل دوره پس از زایمان، اغلب مشکلاتی در زمینه توجه، تمرکز و حافظه را گزارش می‌کنند. البته مطالعات سیستماتیک انجام شده در زمینه حافظه در طی بارداری، محدود بوده و از نوع روایتی (anecdotal) می‌باشند. Keenan و همکاران (۱۹۹۸) به نحو طولی، حافظه را در زنان باردار و همچنین یک گروه شاهد مناسب، مورد بررسی قرار داده‌اند. آنها متوجه کاهش حافظه ناشی از بارداری شدند که تنها محدود به سه ماهه سوم بوده است. این کاهش ربطی به افسردگی، اضطراب، محرومیت از خواب، و یا سایر تغییرات فیزیکی مربوط به بارداری نداشته است. این امر گذرا بوده و پس از وضع حمل به سرعت برطرف شده است. عملکرد زنان باردار در اواخر بارداری در آزمون‌های فراخوانی کلامی و سرعت پردازش، کمتر از عملکرد زنان شاهد غیرباردار بوده است (Henry, ۲۰۱۲; Farrar, ۲۰۱۴).

Zeeman و همکاران (۲۰۰۳) با استفاده از MRI، جریان خون مغزی را در طی بارداری اندازه‌گیری نمودند. آنها دریافتند که میانگین جریان خون در شریان‌های مغزی میانی و خلفی، به طور پیشرونده از ۱۴۷ و ۵۶ mL/min در حالت غیر باردار، به ترتیب به ۱۱۸ و ۴۴ mL/min در اواخر بارداری کاهش می‌یابد. مکانیسم و اهمیت بالینی این کاهش، مشخص نمی‌باشد. بارداری ظاهراً خودتنظیمی عروق مغز را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (Bergersen, ۲۰۰۶; Cipolla, ۲۰۱۴).

- Ajjimaporn A, Somprasit C, Chaunhaiyakul R: A cross-sectional study of resting cardio-respiratory and metabolic changes in pregnant women. *J Phys Ther Sci* 26:779, 2014
- Aldabe D, Ribeiro DC, Milosavljevic S, et al: Pregnancy-related pelvic girdle pain and its relationship with relaxin levels during pregnancy: a systematic review. *Eur Spine J* 21:1769, 2012
- Alvarez H, Caldeyro-Barcia R: Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg Gynecol Obstet* 91:1, 1950
- Amoah C, Yassin A, Cockayne E, et al: Hyperreactio luteinalis in pregnancy. *Fertil Steril* 95(7):2429.e1, 2011
- Andersen JR: Prolactin in amniotic fluid and maternal serum during uncomplicated human pregnancy. *Dan Med Bull* 29:266, 1982
- Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke J, et al: Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):321.e1, 2013
- Angelidis G, Dafopoulos K, Messina CI, et al: Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod Sci* 19:903, 2012
- Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, et al: New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes* 64:327, 2015
- Armstrong S, Fernando R, Columb M, et al: Cardiac index in term pregnant women in the sitting, lateral, and supine positions: an observational, cross-over study. *Anesth Analg* 113:318, 2011
- Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, et al: Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 27(3):156, 2010
- Assali NS, Diltz PV, Pentl AA, et al: Physiology of the placenta. In Assali NS (ed): *Biology of Gestation, Vol I. The Maternal Organism*. New York, Academic Press, 1968
- Assali NS, Douglas RA, Baird WW: Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 66(2):248, 1953
- Astern JM, Collier AC, Kendal-Wright CE: Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF/NAMPT/Visfatin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) cooperate to increase the permeability of the human placental amnion. *Placenta* 34:42, 2013
- Bamber JH, Dresner M: Aortocaval compression in pregnancy: the effect of changing the degree and direction of lateral tilt on maternal cardiac output. *Anesth Analg* 97:256, 2003
- Bao W, Baecker A, Song Y, et al: Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism* 64:756, 2015
- Bardicef M, Bardicef O, Sorokin Y, et al: Extracellular and intracellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 172:1009, 1995
- Baron J, Shwarzman, Sheiner E, et al: Blood flow Doppler velocimetry measured during active labor. *Arch Gynecol Obstet* 291:837, 2015
- Bastholm SK, Samson MH, Becher N, et al: Trefoil factor peptide 3 is positively correlated with the viscoelastic properties of the cervical mucus plug. *Acta Obstet Gynecol Scand* 96(1):47, 2017
- Bergersen TK, Hartgill TW, Pirhonen J: Cerebrovascular response to normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:1856, 2006
- Berggren EK, Presley L, Amini SB, et al: Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia* 58:1561, 2015
- Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ: Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 97:669, 2001
- Bieniaz J, Branda LA, Maqueda E, et al: Aortocaval compression by the uterus in late pregnancy. 3. Unreliability of the sphygmomanometric method in estimating uterine artery pressure. *Am J Obstet Gynecol* 102:1106, 1968
- Bloom SL, Uppot R, Roberts DJ: Case 32–2010: a pregnant woman with abdominal pain and fluid in the peritoneal cavity. *N Engl J Med* 363(17):1657, 2010
- Bobrowski RA: Pulmonary physiology in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 53(2):286, 2010
- Boehlen F, Hohlfield P, Extermann P, et al: Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 95:29, 2000
- Bramham K, Hladunewich MA, Jim B, et al: Pregnancy and kidney disease. *NephSAP Nephrology Self-Assessment Program* 15(2):115, 2016
- Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr: Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 302:362, 1980
- Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, et al: Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308:E335, 2015
- Brown CH, Bains JS, Ludwig M, et al: Physiological regulation of magnocellular neurosecretory cell activity: integration of intrinsic, local and afferent mechanisms. *J Neuroendocrinol* 25:678, 2013
- Brown MA, Gallery EDM, Ross MR, et al: Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 159:297, 1988
- Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, et al: Potassium regulation and progesterone–aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 155:349, 1986
- Browne JC, Veall N: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 60(2):141, 1953
- Burns R, Azizi F, Hedayati M, et al: Is placental iodine content related to dietary iodine intake? *Clin Endocrinol* 75(2):261, 2011
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331:1072, 1994
- Camaschella C: Iron deficiency anemia. *N Engl J Med* 372:1832, 2015
- Carr BR, Parker CR Jr, Madden JD, et al: Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 139:416, 1981
- Cattozzo G, Calonaci A, Albeni C, et al: Reference values for alanine aminotransferase, α -amylase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase and lactate dehydrogenase measured according to the IFCC standardization during uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 51:e239, 2013
- Cavoretto P, Giorgione V, Sigismondi C, et al: Hyperreactio luteinalis: timely diagnosis minimizes the risk of oophorectomy and alerts clinicians to the associated risk of placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 176:10, 2014
- Chhab FF: 20 years of leptin: leptin and reproduction: past milestones, present undertakings, and future endeavors. *J Endocrinol* 223:T37, 2014
- Chesley LC: Renal function during pregnancy. In Carey HM (ed): *Modern Trends in Human Reproductive Physiology*. London, Butterworth, 1963
- Chong MF, Chia AR, Colega M, et al: Maternal protein intake during pregnancy is not associated with offspring birth weight in a multiethnic Asian population. *J Nutr* 145:1303, 2015
- Cierak KA, Newton JR: Serial quantitative maternal nephrosonography in pregnancy. *Br J Radiol* 58:405, 1985
- Cipolla MJ, Zeeman GG, Cunningham FG: Cerebrovascular (patho)physiology in preeclampsia/eclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Clapp JF III, Strepachak W, Tomaselli J, et al: Portal vein blood flow—effects of pregnancy, gravity, and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 183:167, 2000
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439, 1989
- Cleal JK, Glazier JD, Ntani G et al: Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast. *J Physiol* 589:987, 2011
- Conde A, Figueiredo B: 24-h urinary free cortisol from mid-pregnancy to 3-months postpartum: gender and parity differences and effects. *Psychoneuroendocrinology* 50:264, 2014
- Cong J, Yang X, Zhang N, et al: Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 31:805, 2015
- Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, et al: Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr* 161:760, 2012
- Conrad KP, Baker VL: Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive technologies. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304(2):R69, 2013
- Conrad KP, Davison JM: The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F1121, 2014a
- Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014b
- Crisp WE, DeFrancesco S: The hand syndrome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 23:433, 1964
- Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WC: Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 115(6):759, 1973
- Cunningham FG: Peripartum cardiomyopathy: we've come a long way, but ... *Obstet Gynecol* 120(5):992, 2012
- Cunningham FG, Nelson DB: Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstet Gynecol* 126:999, 2015
- Cutforth R, MacDonald CB: Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J* 71:741, 1966
- Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al: Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 106:753, 2005
- Davison JM, Dunlop W: Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 18:152, 1980
- Davison JM, Vallotton MB, Lindheimer MD: Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *BJOG* 88:472, 1981
- Demir UL, Demir BC, Oztosun E, et al: The effects of pregnancy on nasal physiology. *Int Forum Allergy Rhinol* 5:162, 2015

- D. Benedetto A, D'anna R, Cannata ML, et al: Effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on perinatal outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Metab* 38:63, 2012
- Diurak S, Hviid TV: HLA Class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. *Front Immunol* 5:652, 2014
- Easterling TR, Schmucker BC, Benedetti TJ: The hemodynamic effects of orthostatic stress during pregnancy. *Obstet Gynecol* 72:550, 1988
- Edman CD, Toofanian A, MacDonald PC, et al: Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 141:1029, 1981
- El-Dos Reis P, Blunck Santos NQ, Barbosa Pagio FA, et al: Management and follow-up of a case of gestational gigantism in a Brazilian hospital. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014:610363, 2014
- Enin M, Zina AA, Kassem M, et al: Echocardiography of the pericardium in pregnancy. *Obstet Gynecol* 69:851, 1987
- Farrar D, Tuffnell D, Neill J, et al: Assessment of cognitive function across pregnancy using CANTAB: a longitudinal study. *Brain Cogn* 84:76, 2014
- Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER: Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(6):875, 2011
- Fernandes LB, Amaral WN: Clinical study of skin changes in low and high risk pregnant women. *An Bras Dermatol* 90:822, 2015
- Ferrazzi E, Rigano S, Padoan A, et al: Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta* 32:487, 2011
- Figueiredo AS, Schumacher A: The Th17/Treg paradigm in pregnancy. *Immunology* 148:13, 2016
- Flo K, Widnes C, Vårtnun Å, et al: Blood flow to the scarred gravid uterus at 22-24 weeks of gestation. *BJOG* 121:210, 2014
- Flo K, Wilsaard T, Vårtnun Å, et al: A longitudinal study of the relationship between maternal cardiac output measured by impedance cardiography and uterine artery blood flow in the second half of pregnancy. *BJOG* 117:837, 2010
- Franco EM, Pares D, Colome NL, et al: Urinary incontinence during pregnancy: is there a difference between first and third trimester? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 182:86, 2014
- Frederice CP, Amaral E, Ferreira Nde O: Urinary symptoms and pelvic floor muscle function during the third trimester of pregnancy in nulliparous women. *J Obstet Gynaecol Res* 39:188, 2013
- Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, et al: The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):91.e1, 2009
- Gallery ED, Raftos J, Gyory AZ, et al: A prospective study of serum complement (C3 and C4) levels in normal human pregnancy: effect of the development of pregnancy-associated hypertension. *Aust N Z J Med* 11:243, 1981
- Gant NF, Daley GL, Chand S, et al: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682, 1973
- Garces MF, Sanchez E, Ruiz-Parra AI, et al: Serum chemerin levels during normal human pregnancy. *Peptides* 42:138, 2013
- Garfield RE, Maner WL, MacKay LB, et al: Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. *Am J Obstet Gynecol* 193:23, 2005
- Gayer G, Ben Ely A, Maymon R, et al: Enlargement of the spleen as an incidental finding on CT in post-partum females with fever. *Br J Radiol* 85 (1014):753, 2012
- Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, et al: Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology* 152(1):263, 2011
- George EM, Granger JP: Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 24(9):964, 2011
- Ghashghaei R, Arbit B, Maisel AS: Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside. *Curr Opin Cardiol* 31:191, 2016
- Ghi T, Degli Esposti D, Montaguti E, et al: Maternal cardiac evaluation during uncomplicated twin pregnancy with emphasis on the diastolic function. *Am J Obstet Gynecol* 213:376.e1, 2015
- Gidendi S, Ekmekci TR: The changes in the hair cycle during gestation and the post-partum period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:878, 2014
- Glinner D, de Nayer P, Bourdoux P, et al: Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:276, 1990
- Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, et al: Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85:217, 1988
- González-Domínguez MI, Laro-de-la-Vega-Monroy ML, Zaina S, et al: Association of cord blood des-acyl ghrelin with birth weight and placental GHs-R1 receptor expression in SGA, AGA, and LGA newborns. *Endocrine* 53:182, 2016
- Gowindan RB, Siegel E, McKelvey S, et al: Tracking the changes in synchrony of the electrophysiological activity as the uterus approaches labor using magnetoencephalographic technique. *Reprod Sci* 22:595, 2015
- Grant AD, Chung SM: The eye in pregnancy: ophthalmologic and neuro-ophthalmologic changes. *Clin Obstet Gynecol* 56(2):397, 2013
- Grattan DR: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* 226:7101, 2015
- Grindheim G, Toska K, Estensen ME, et al: Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 119(1):94, 2012
- Grummer MA, Sullivan JA, Magness RR, et al: Vascular endothelial growth factor acts through novel, pregnancy-enhanced receptor signaling pathways to stimulate endothelial nitric oxide synthase activity in uterine artery endothelial cells. *Biochem J* 417(2):501, 2009
- Gundersen EP: Impact of breastfeeding on maternal metabolism: implications for women with gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 14:460, 2014
- Haghiac M, Basu S, Presley L, et al: Patterns of adiponectin expression in term pregnancy: impact of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3427, 2014
- Han L, Liu X, Li H, et al: Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One* 9:e114488, 2014
- Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, et al: Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* 171:588, 2014
- Hansen LK, Becher N, Bastholm S, et al: The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93:102, 2014
- Hartmann PE: The lactating breast: an overview from down under. *Breastfeed Med* 2:3, 2007
- Hauguel-de Mouzon S, Catalano P: Adiponectin: are measurements clinically useful in pregnancy? *Diabetes Care* 36:1434, 2013
- Hedengran KK, Nelson D, Andersen MR, et al: Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency—a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:1506, 2016
- Heenan AP, Wolfe LA: Plasma osmolality and the strong ion difference predict respiratory adaptations in pregnant and nonpregnant women. *Can J Physiol Pharmacol* 81:839, 2003
- Hegewald MJ, Crapo RO: Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 32(1):1, 2011
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, et al: Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 8(5):293, 2012
- Henry JF, Sherwin BB: Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci* 126(1):73, 2012
- Herrera E, Ortega-Senovilla H: Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol* 15:24, 2014
- Hibbard JU, Shroff SG, Cunningham FG: Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancies. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Cesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al: Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171:984, 1994
- Hill JA, Olson EN: Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 358:1370, 2008
- Hodgkinson CP: Physiology of the ovarian veins in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1:26, 1953
- Huerta-Enochian GS, Katz VL, Fox LK, et al: Magnetic resonance-based serial pelvimetry: do maternal pelvic dimensions change during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 194:1689, 2006
- Huisman A, Aarnoudse JG, Heuvelmans JH, et al: Whole blood viscosity during normal pregnancy. *BJOG* 94:1143, 1987
- Hyttén FE: Weight gain in pregnancy. In Hyttén FE, Chamberlain G (eds): *Clinical Physiology in Obstetrics*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1991, p 173
- Ibrahim S, Jarefors E, Nel DG, et al: Effect of maternal position and uterine activity on periodic maternal heart rate changes before elective cesarean section at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94:1359, 2015
- Ikino JK, Nunes DH, Silva VP, et al: Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol* 90:196, 2015
- Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U: Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 137:696, 1980
- James AH, Rhee E, Thames B, et al: Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb Res* 134:648, 2014
- Jebeile H, Mijatovic J, Louie JC, et al: A systematic review and meta-analysis of energy intake and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 214:105, 2016
- Jensen D, Wolfe LA, Slatkowska L, et al: Effects of human pregnancy on the ventilatory chemoreflex response to carbon dioxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R1369, 2005
- Jones NW, Raine-Fenning NJ, Jayaprakashan K, et al: Changes in myometrial "perfusion" during normal labor as visualized by three-dimensional power Doppler angiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:307, 2009
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al: A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 96(5):1533, 2011
- Juulila Paavonen E, Saarenpää-Heikkilä O, Pölkki P, et al: Maternal and paternal sleep during pregnancy in the Child sleepbirth cohort. *Sleep Med* 29:47, 2017

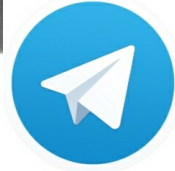
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, et al: Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:806, 2003
- Kasher-Meron M, Mazaki-Tovi S, Barhod E, et al: Chemerin concentrations in maternal and fetal compartments: implications for metabolic adaptations to normal human pregnancy. *J Perinat Med* 42:371, 2014
- Kaupilla A, Chatelain P, Kirkinen P, et al: Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal alactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64:309, 1987
- Kaupilla A, Koskinen M, Puolakka J, et al: Decreased intervillous and unchanged myometrial blood flow in supine recumbency. *Obstet Gynecol* 55:203, 1980
- Keenan PA, Yaldoo DT, Stress ME, et al: Explicit memory in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 179:731, 1998
- Keller-Wood M, Wood CE: Pregnancy alters cortisol feedback inhibition of stimulated ACTH: studies in adrenalectomized ewes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R1790, 2001
- Kenny L, McCracc K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Kim HS, Yoon G, Kim BG, et al: Decidualization of intranodal endometriosis in a postmenopausal woman. *Int J Clin Exp Pathol* 8:1025, 2015
- Kinsella SM, Lohmann G: Supine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol* 83:774, 1994
- Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, et al: Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 151:878, 1985
- Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, et al: Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 31:39, 2014
- Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, et al: Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients* 6:3062, 2014
- Kolarczyk E, Szot WM, Lyszczyk J: Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 272:53, 2005
- Korgavkar K, Wang F: Stretch marks during pregnancy: a review of topical prevention. *Br J Dermatol* 172:606, 2015
- Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, et al: Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res* 21:31, 2011
- Kovacs CS, Fuleihan GE: Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrin Metab Clin North Am* 35:21, 2006
- Krause BJ, Hanson MA, Casanella P: Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta* 32(11):797, 2011
- Kühnert M, Strohmeier R, Stegmüller M: Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 76:147, 1998
- Kulandavelu S, Whiteley KJ, Bainbridge SA, et al: Endothelial NO synthase augments fetoplacental blood flow, placental vascularization, and fetal growth in mice. *Hypertension* 61(1):259, 2013
- Kumru S, Boztosun A, Godekmerdan A: Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and serum cytokine concentrations in healthy women. *J Reprod Med* 50:246, 2005
- Lankhorst S, Jan Danser AH, van den Meiracker AH: Endothelin-1 and anti-angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310:R230, 2016
- La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, et al: The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett* 162:41, 2014
- Larsson A, Palm M, Hansson LO, et al: Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 115:874, 2008
- Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J: The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:26, 2015
- Lederman SA, Paxton A, Heymsfield SB, et al: Maternal body fat and water during pregnancy: do they raise infant birth weight? *Am J Obstet Gynecol* 180:235, 1999
- Lee DH, Park YK: Isolated fallopian tube torsion during pregnancy: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 42:681, 2015
- Lee HR, Song JF, Lee KY: Developed diplopia and ptosis due to a nonfunctioning pituitary macroadenoma during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 57:66, 2014
- Leung AM: Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 26(2-3): 137, 2012
- Lim PS, Ng SP, Shafiee MN, et al: Spontaneous rupture of uterine varicose veins: a rare cause for obstetric shock. *J Obstet Gynaecol Res* 40:1791, 2014
- Lim R, Acharya R, Delpachitra P, et al: Activin and NADPH-oxidase in preeclampsia: insights from in vitro and murine studies. *Am J Obstet Gynecol* 212:86.e1, 2015
- Lind T, Bell S, Gilmore E, et al: Insulin disappearance rate in pregnant and non-pregnant women, and in non-pregnant women given GHRH. *Eur J Clin Invest* 7:47, 1977
- Lindheimer MD, Davison JM, Katz AI: The kidney and hypertension in pregnancy: twenty exciting years. *Semin Nephrol* 21:173, 2001
- Lindheimer MD, Grünfeld JP, Davison JM: Renal disorders. In Barran WM, Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy*, 3rd ed. St Louis, Mosby, 2000, p 39
- Lindheimer MD, Kanter D: Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 115(2 Pt 1):365, 2010
- Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EN, et al: Potassium homeostasis in pregnancy. *J Reprod Med* 32:517, 1987
- Lippi G, Albiero A, Montagnana M, et al: Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 53:173, 2007
- Liu J, Sun B, Yin H, et al: Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 95:e3150, 2016
- Liu LX, Arany Z: Maternal cardiac metabolism in pregnancy. *Cardiovasc Res* 101:545, 2014
- Lowe WL, Karban J: Genetics, genomics and metabolomics: new insights into maternal metabolism during pregnancy. *Diabet Med* 31:254, 2014
- Lumbers ER, Pringle KG: Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306:R91, 2014
- Lynn KN, Steinkeler JA, Wilkins-Haug LE, et al: Hyperreactio luteinalis (enlarged ovaries) during the second and third trimesters of pregnancy: common clinical associations. *J Ultrasound Med* 32:1285, 2013
- Macedo M, Kim B, Khoury R, et al: A rare case of right lower quadrant abdominal pain. *Am J Emerg Med* 35(4):668.e1, 2017
- Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, et al: Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 67:54, 1991
- Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al: Maternal cardiovascular changes from pre-pregnancy to very early pregnancy. *J Hypertens* 30(11):2168, 2012
- Majed BH, Khalil RA: Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev* 64(3):540, 2012
- Malinowski AK, Sen J, Sermer M: Hyperreactio luteinalis: maternal and fetal effects. *J Obstet Gynaecol Can* 37:715, 2015
- Mandala M, Osol G: Physiological remodeling of the maternal uterine circulation during pregnancy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 110:12, 2012
- Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, et al: Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol* 91:873, 1998
- Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, et al: Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:331, 2003
- Maymon R, Zimmerman AL, Strauss S, et al: Maternal spleen size throughout normal pregnancy. *Semin Ultrasound CT MRI* 28:64, 2007
- McArdle HJ, Gambling L, Kennedy C: Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *Proc Nutr Soc* 73:9, 2014
- McAuliffe F, Kametas N, Costello J, et al: Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *BJOG* 109:765, 2002
- McLean KC, Bernstein IM, Brummel-Ziedins KE: Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 207(2):135.e1, 2012
- McLennan CE: Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxemic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 45:568, 1943
- Mendenhall HW: Serum protein concentrations in pregnancy. 1. Concentrations in maternal serum. *Am J Obstet Gynecol* 106:388, 1970
- Metcalfe J, Romney SL, Ramsey LH, et al: Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* 34(11):1632, 1955
- Michimata T, Sakai M, Miyazaki S, et al: Decrease of T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites occurs in unexplained recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content. *Hum Reprod* 18:1523, 2003
- Migeon CJ, Bertrand J, Wall PE: Physiological disposition of 4-¹⁴C cortisol during late pregnancy. *J Clin Invest* 36:1350, 1957
- Milne JA, Howie AD, Pack AI: Dyspnoea during normal pregnancy. *BJOG* 85:260, 1978
- Mirral P, Espinoza J, Hassan S, et al: Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:651, 2007
- Moen V, Brudin L, Rundgren M, et al: Osmolality and respiratory regulation in humans: respiratory compensation for hyperchloremic metabolic acidosis is absent after infusion of hypertonic saline in healthy volunteers. *Anesth Analg* 119:956, 2014
- Moletti M, Trimarchi F, Vermiglio F: Thyroid physiology in pregnancy. *Endocrin Pract* 20:589, 2014

- Møller UK, Strøm S, Mosekilde L, et al: Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 24:1307, 2013
- Mor G, Kwon JY: Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol* 213:S131, 2015
- More C, Bhargava HP, Bettembuk P, et al: The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106:209, 2003
- Morris EA, Hale SA, Badger GJ, et al: Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 212:633, 2015
- Mumtaz S, AlSaif S, Wray S, et al: Inhibitory effect of visfatin and leptin on human and rat myometrial contractility. *Life Sci* 125:57, 2015
- Myers KM, Felton H, Mazza E, et al: The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech* 48:1511, 2015
- Nelson DB, Stewart RD, Matulevicius SA, et al: The effects of maternal position and habitus on maternal cardiovascular parameters as measured by cardiac magnetic resonance. *Am J Perinatol* 32:1318, 2015
- Newbern D, Freeman M: Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18:409, 2011
- Nolten WE, Rueckert PA: Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 139:492, 1981
- Odutayo A, Hladunewich M: Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:2073, 2012
- Ohata Y, Ozono K, Michigami T: Current concepts in perinatal mineral metabolism. *Clin Pediatr Endocrinol* 25:9, 2016
- Olan P, Maltau JM, Noddeland H, et al: Oedema-preventing mechanisms in subcutaneous tissue of normal pregnant women. *BJOG* 92:1113, 1985
- Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA: Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Nutr Res Rev* 25:40, 2012
- Oliphant SS, Nygaard IE, Zong W, et al: Maternal adaptations in preparation for parturition predict uncomplicated spontaneous delivery outcome. *Am J Obstet Gynecol* 211:630.e1, 2014
- Ozias MK, Li SQ, Hull HR, et al: Relationship of circulating adipokines to body composition in pregnant women. *Adipocyte* 4:44, 2015
- Pang Y, Dong J, Thomas P: Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308:E899, 2015
- Panitchob N, Widdows KL, Crocker IP, et al: Computational modeling of amino acid exchange and facilitated transport in placental membrane vesicles. *J Theor Biol* 365:352, 2015
- Parker CR Jr, Everett RB, Whalley PJ, et al: Hormone production during pregnancy in the primigravid patients. II. Plasma levels of deoxycorticosterone throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 138:626, 1980
- Pates JA, Hatab MR, McIntire DD, et al: Determining uterine blood flow in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 28(4):507, 2010
- Pavlova M, Sheikh LS: Sleep in women. *Semin Neurol* 31(4):397, 2011
- Peralta L, Rus G, Bochud N, et al: Mechanical assessment of cervical remodeling in pregnancy: insight from a synthetic model. *J Biomech* 48:1557, 2015
- Pérez-Ibane DC, Rodríguez-Sánchez IP, Garza-Rodríguez ML, et al: Extrapituitary growth hormone synthesis in humans. *Growth Horm IGF Res* 24:47, 2014
- Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. 17. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 140:730, 1981
- Picard D, Sellier S, Houivet E, et al: Incidence and risk factors for striae gravidarum. *J Am Acad Dermatol* 273:699, 2015
- Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, et al: Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 133:781, 1979
- Polak A, Fedorcsák P, Eskild A, et al: The interplay of human chorionic gonadotropin (hCG) with basic fibroblast growth factor and adipokines on angiogenesis in vitro. *Placenta* 35:249, 2014
- Prichard JA: Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 26:393, 1965
- Prichard JA, Adams RH: Erythrocyte production and destruction during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 79:750, 1960
- Prichard JA, Mason RA: Iron stores of normal adults and their replenishment with oral iron therapy. *JAMA* 190:897, 1964
- Prichard JA, Scott DE: Iron demands during pregnancy. In *Iron Deficiency-Pathogenesis: Clinical Aspects and Therapy*. London, Academic Press, 1970, p 173
- Rabotti C, Mischi M: Propagation of electrical activity in uterine muscle during pregnancy: a review. *Acta Physiol* 213:406, 2015
- Racicot K, Kwon JY, Aldo P, et al: Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 72:107, 2014
- Redman CW, Sargent IL, Taylor RN: Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2014
- Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al: Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 193:450, 2005
- Rezaei S, Nakagawa JT, Tedesco J, et al: Gestational gigantism complicating pregnancy: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015:892369, 2015
- Richani K, Soto E, Romero R, et al: Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonat Med* 17:239, 2005
- Robb AO, Din JN, Mills NL, et al: The influence of the menstrual cycle, normal pregnancy and pre-eclampsia on platelet activation. *Thromb Haemost* 103:372, 2010
- Rosai J, Young RH: Javier Arias-Stella and his famous reaction. *Int J Gynecol Pathol* 34:314, 2015
- Rosenfeld CR, DeSpain K, Word RA, et al: Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in human uterine arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 97(1):138, 2012
- Rosenfeld CR, Gant NF Jr: The chronically instrumented ewe: a model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J Clin Invest* 67:486, 1981
- Rubi RA, Sala NL: Ureteral function in pregnant women. 3. Effect of different positions and of fetal delivery upon ureteral tonus. *Am J Obstet Gynecol* 101:230, 1968
- Ruiz-Extremera A, López-Garrido MA, Barranco E, et al: Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 193:2010, 2005
- Rylander R: Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia—a review. *Pregnancy Hypertens* 4:146, 2014
- Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, et al: Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 70:768, 2006
- Saleh L, Verdonk K, Visser W, et al: The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Thromb Haemostasis* 10(5):282, 2016
- Sangsawang B: Risk factors for the development of stress urinary incontinence during pregnancy in primigravidae: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 178:27, 2014
- Santa LM, Teshima LY, Forero JV, et al: AngiomiRs: potential biomarkers of pregnancy's vascular pathologies. *J Pregnancy* 2015:320386, 2015
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, et al: Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 172:R53, 2015
- Sarmiento Gonçalves I, Malafaia S, Belchior H, et al: Hyperreactio luteinalis encountered during caesarean delivery of an uncomplicated spontaneous singleton pregnancy. *BMJ Case Rep* doi:10.1136/bcr-2015-211349:1, 2015
- Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al: The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 65:461, 1990
- Schiessl B, Strasburger CJ, Bidlingmeier M, et al: Role of placental growth hormone in the alteration of maternal arterial resistance in pregnancy. *J Reprod Med* 52:313, 2007
- Schulman A, Herlinger H: Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol* 48:638, 1975
- Semins MJ, Marlag BR: Kidney stones during pregnancy. *Nat Rev Urol* 11:163, 2014
- Shah DA, Khalil RA: Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol* 95:211, 2015
- Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, et al: Changes in factor XIII level during pregnancy. *Hemophilia* 20:e144, 2014
- Shibata K, Fukuwatari T, Sasaki S, et al: Urinary excretion levels of water-soluble vitamins in pregnant and lactating women in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol* 59:178, 2013
- Shin GH, Toto EL, Schey R: Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 110:521, 2015
- Shinagawa S, Suzuki S, Chihara H, et al: Maternal basal metabolic rate in twin pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 60:145, 2005
- Shnaekel KL, Magann EF, Ahmad S: Pubic symphysis rupture and separation during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 70:713, 2015
- Siddiqui AH, Tauheed N, Ahmad A, et al: Pulmonary function in advanced uncomplicated singleton and twin pregnancy. *J Bras Pneumol* 40:244, 2014
- Simeone S, Marchi L, Canarutto R, et al: Doppler velocimetry and adverse outcome in labor induction for late IUGR. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30(3):323, 2017

- Simpson KR, James DC: Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. *Obstet Gynecol* 105:1362, 2005
- Sisti G, Kanninen TT, Witkin SS: Maternal immunity and pregnancy outcome: focus on preconception and autophagy. *Genes Immun* 17:1, 2016
- Song CS, Kappas A: The influence of estrogens, progestins and pregnancy on the liver. *Vitam Horm* 26:147, 1968
- Stephens TV, Payne M, Ball RO, et al: Protein requirements of healthy pregnant women during early and late gestation are higher than current recommendations. *J Nutr* 145:73, 2015
- Stewart RD, Nelson DB, Matulevicius SA, et al: Cardiac magnetic resonance imaging to assess the impact of maternal habitus on cardiac remodeling during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 214:640.e1, 2016
- Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, et al: Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology* 15:55, 2005
- Sunich M, Chandrasekharappa S, Brid SV: Electrocardiographic QRS axis, Q wave and T-wave changes in 2nd and 3rd trimester of normal pregnancy. *J Clin Diagn Res* 8:BC17, 2014
- Syed S: Iodine and the "near" eradication of cretinism. *Pediatrics* 135:594, 2015
- Tamás P, Szilágyi A, Jeges S, et al: Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:711, 2007
- Taylor BD, Ness RB, Olsen J, et al: Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension* 65:594, 2015
- Thomsen JK, Fogh-Andersen N, Jaszczak P, et al: Atrial natriuretic peptide, blood volume, aldosterone, and sodium excretion during twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73(1):14, 1994
- Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, et al: Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:2056, 2016
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Snijders RJM, et al: Fetal thyroid-stimulating hormone response to maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 164:1244, 1991
- Tsai CH, de Leeuw NK: Changes in 2,3-diphosphoglycerate during pregnancy and puerperium in normal women and in β -thalassemia heterozygous women. *Am J Obstet Gynecol* 142:520, 1982
- Tsai PJ, Davis J, Bryant-Greenwood G: Systemic and placental leptin and its receptors in pregnancies associated with obesity. *Reprod Sci* 22:189, 2015
- Uchikova EH, Ledjev II: Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 119:185, 2005
- Ulmsten U, Sundström G: Esophageal manometry in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 132:260, 1978
- Valera MC, Parant O, Vayssiere C, et al: Physiological and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets* 21(8):587, 2010
- Van den Akker CH, Schierbeek H, et al: Amino acid metabolism in the human fetus at term: leucine, valine, and methionine kinetics. *Pediatr Res* 70:566, 2011
- Van den Akker CH, Van Goudoever JB: Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:75, 2010
- van Veelen GA, Schweitzer KJ, van Hoogenhuijze NE, et al: Association between levator hiatus dimensions on ultrasound during first pregnancy and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:333, 2015
- Van Wagenen G, Jenkins RH: An experimental examination of factors causing ureteral dilatation of pregnancy. *J Urol* 42:1010, 1939
- Vargas-Rojas MI, Solleiro-Villavicencio H, Soto-Vega E: Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:1642, 2016
- Vazquez MJ, Ruiz-Romero A, Tena-Sempere M: Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. *Metabolism* 64:79, 2015
- Vignini A, Cecati M, Nanetti L, et al: Placental expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and NO metabolism in gestational hypertension: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:576, 2016
- Vodstrcil LA, Tare M, Novak J, et al: Relaxin mediates uterine artery compliance during pregnancy and increases uterine blood flow. *FASEB J* 26(10):4035, 2012
- Vøllestad NK, Torjesen PA, Robinson HS: Association between the serum levels of relaxin and responses to the active straight leg raise test in pregnancy. *Man Ther* 17:225, 2012
- Vrachnis N, Grigoriadis C, Siristatidis C, et al: The Janus face of maternal serum relaxin: a facilitator of birth, might it also induce preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:218, 2015
- Walker MC, Garner PR, Keely EJ, et al: Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177:162, 1997
- Wang L, Liu G, Xu Z, et al: Hepcidin levels in hyperprolactinemic women monitored by nanopore thin film based assay: correlation with pregnancy-associated hormone prolactin. *Nanomedicine* 11:871, 2015
- Wang L, Yang T, Ding Y, et al: Chemerin plays a protective role by regulating human umbilical vein endothelial cell-induced nitric oxide signaling in preeclampsia. *Endocrine* 48:299, 2015
- Wang YY, Kannan A, Nunn KL, et al: IgG in cervicovaginal mucus traps HSV and prevents vaginal herpes infections. *Mucosal Immunol* 7:1036, 2014
- Watanabe M, Mecker CI, Gray MJ, et al: Secretion rate of aldosterone in normal pregnancy. *J Clin Invest* 42:1619, 1963
- Watts DH, Krohn MA, Wener MH, et al: C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:176, 1991
- Waugh J, Bell SC, Kilby MD, et al: Urinary microalbumin/creatinine ratios: reference range in uncomplicated pregnancy. *Clin Sci* 104:103, 2003
- Williams JW: Williams Obstetrics, New York, D. Appleton and Co., 1903
- Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al: Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 68:97, 1980
- Wilson MJ, Lopez M, Vargas M, et al: Greater uterine artery blood flow during pregnancy in multigenerational (Andean) than shorter-term (European) high-altitude residents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:R1313, 2007
- Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, et al: Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 96:1395, 2002
- Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, et al: Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 105:751, 2007
- World Health Organization: Human energy requirements. Food and nutrition technical report series 1. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004, p 53
- Wright HP, Osborn SB, Edmonds DG: Changes in rate of flow of venous blood in the leg during pregnancy, measured with radioactive sodium. *Surg Gynecol Obstet* 90:481, 1950
- Yurteri-Kaplan L, Saber S, Zamudio S: Brain natriuretic peptide in term pregnancy. *Reprod Sci* 19(5):520, 2012
- Zeeman GG, Cunningham FG, Pritchard JA: The magnitude of hemoconcentration with eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 28(2):127, 2009
- Zeeman GG, Hatab M, Twickler DM: Maternal cerebral blood flow changes in pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 189:968, 2003
- Zimmermann MB: The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 26(Suppl 1):108, 2012

بخش ۳

تشکیل جفت، رویان زایی، و تکامل جنین



@khu_medical

https://t.me/Khu_medical



فصل ۵



لانه‌گزینی و تشکیل جفت @khu_medical

چرخه تخمدانی - اندومتری

دسیدوا

لانه‌گزینی و تشکیل تروفوبلاست اولیه

تشکیل جفت و کوریون

آمنیون

بند ناف

هورمون‌های جفتی

تعاملات بین غدهٔ آدرنال جنین و جفت

ساختمان جفتی و عملکرد آن انجام شده‌اند.

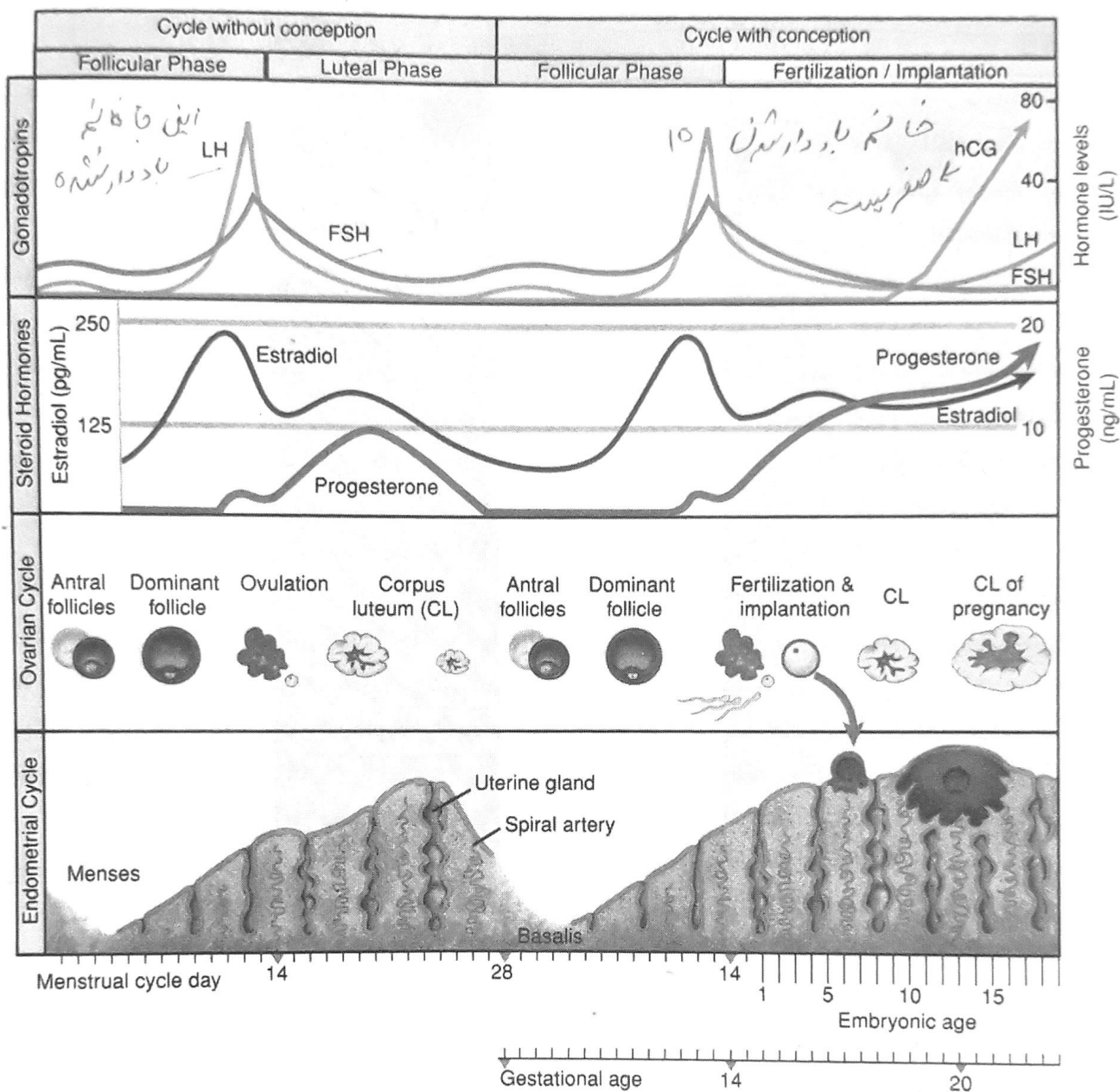
تمامی متخصصین زنان و مامایی بایستی از روندهای تولیدمثلی پایه و زیستی که جهت باروری موفقیت‌آمیز در زنان ضروری هستند، آگاه باشند. تعدادی از ناهنجاری‌ها می‌توانند بر هر یک از این جریان‌ات اثر کرده و منجر به ناباروری یا سقط گردند. در اغلب زنان، تخمک‌گذاری خودبخودی و دوره‌ای طی حدود ۴۰ سال، بین منارک و یائسگی ادامه می‌یابد. زنانی که هرگز از روش‌های ضد بارداری استفاده نکرده‌اند، حدود ۴۰۰ فرصت برای بارداری دارند، که در روز تخمک‌گذاری و ۲ روز قبل آن روی می‌دهد. فرصت اندکی که برای باروری در دسترس است، توسط تولید دقیق و کنترل شدهٔ استروئیدهای تخمدانی کنترل می‌شود. به علاوه، تولید این استروئیدها موجب بازسازی مطلوب اندومتر می‌شود که پس از پایان قاعدگی، آغاز می‌شود. این امر موجب آماده‌شدن اندومتر برای فرصت بعدی لانه‌گزینی می‌گردد.

در صورت وقوع لقاح، رویدادهایی که پس از لانه‌گزینی اولیه بلاستوسیست در سطح اندومتر تا زمان زایمان روی می‌دهند، ناشی از واکنش‌های متقابل ویژه‌ای بین تروفوبلاست‌های جنین و اندومتر مادر می‌باشند که به دسیدوا تبدیل شده است. توانایی مادر و جنین برای وجود به عنوان دو سیستم ایمنی مجزا در کنار هم، ناشی از تعدیل سیستم‌های ایمنی، پاراکرین و اندوکرین در بافت‌های مادر و جنین است که در هیچ‌جا نمی‌توان مشابه آن را یافت. جفت به عنوان واسطه‌ای در سیستم ارتباطی منحصر به فرد مادر - جنین عمل نموده و یک محیط هورمونی ایجاد می‌کند که در ابتدا، به حفظ بارداری کمک نموده و در پایان، وقایع منجر به زایمان را آغاز می‌کند.

تقریباً بلافاصله بعد از لانه‌گزینی تخم، تروفوبلاست آن شروع به تکثیر و رشد به داخل بافت دسیدوای احاطه‌کننده‌اش می‌کند. همزمان با این روند، دیوارهٔ مویرگ‌های مادری را می‌شکافد و حفره‌هایی را تشکیل می‌دهد که در قسمت‌هایی با تروفوبلاست و در بعضی قسمت‌ها نیز با دسیدوا احاطه می‌شوند. فضاهای خونی مادر که به این طریق ایجاد می‌شوند، اولین مراحل فضاهای خونی بین‌پرزی جفت را در آینده تشکیل می‌دهند.

J. Whitridge Williams (1903)

در سال ۱۹۰۳، تشریح بافت‌شناسی و جنین‌شناسی لانه‌گزینی سلول تخم و تکامل جفت به صورت کامل مورد مطالعه قرار گرفت و شرح داده شد. اما منابع و عملکرد هورمون‌های بارداری بسیار ناشناخته بودند. در حقیقت، ۲۵ تا ۳۰ سال قبل از کشف استروژن و پروژسترون این مورد کشف شده بود. در ۵۰ سال گذشته، مطالعات مشخصی برای نشان دادن مراحل لانه‌گزینی و



تصویر ۵-۱. کنترل گنادوتروپینی چرخه‌های تخمدانی و اندومتری. چرخه تخمدانی - اندومتری به صورت یک چرخه ۲۸ روزه طراحی شده است. فاز فولیکولر (روزهای ۱ تا ۱۴) با سطوح بالای استروژن، ضخیم‌شدن اندومتر، و انتخاب فولیکول تخمک‌گذار غالب مشخص می‌شود. در طی فاز لوتئال (روزهای ۱۴ تا ۲۱)، جسم زرد (CL) با تولید استروژن و پروژسترون موجب آماده‌سازی اندومتر برای لانه‌گزینی می‌شود. در صورت لانه‌گزینی، بلاستوسیست در حال رشد شروع به تولید hCG و لذا نجات جسم زرد خواهد کرد؛ بنابراین تولید پروژسترون پایدار می‌ماند. FSH: هورمون تحریک‌کننده فولیکول؛ LH: هورمون لوتئینه‌کننده.

تغییرات دوره‌ای در بافت‌شناسی اندومتر رخ می‌دهند (تصویر ۵-۱). عوامل اصلی در این مرحله شامل هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینه‌کننده (LH) که گنادوتروپین‌های مشتق از هیپوفیز می‌باشند و نیز هورمون‌های استروئیدی جنسی تخمدان شامل استروژن و پروژسترون هستند.

چرخه تخمدانی - اندومتری

بروز چرخه‌های قاعدگی و تخمک‌گذاری خودبخودی، دوره‌ای، قابل پیش‌بینی و منظم، توسط واکنش‌های پیچیده‌ای بین محور هیپوفیز - هیپوتالاموس، تخمدان‌ها تنظیم می‌شود. همزمان،

طول متوسط دوره تقریباً ۲۸ روز است اما از ۲۵ تا ۳۲ روز متغیر می‌باشد. مرحله تکثیری یا فولیکولار تغییرات قابل ملاحظه‌ای از نظر طول دوره دارد. و این کاملاً برعکس مرحله ترشحی یا لوتئال بعد از تخمک‌گذاری است که به میزان قابل توجهی ثابت و ۱۲ تا ۱۴ روز می‌باشد.

چرخه تخمدانی فاز فولیکولر

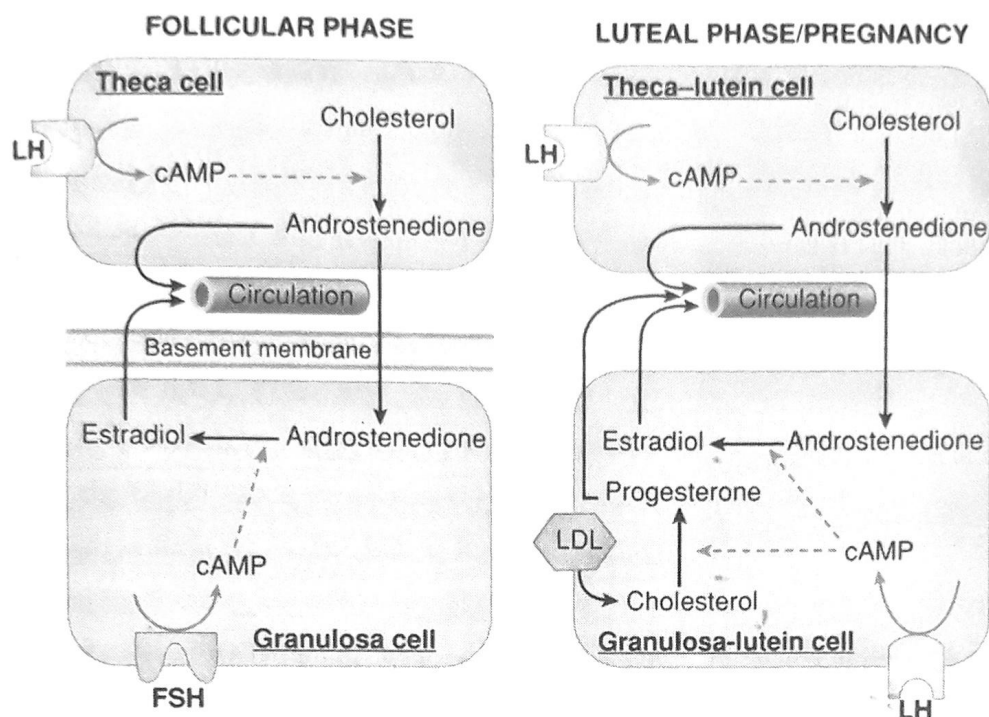
در تخمدان انسان، در زمان تولد ۲ میلیون اووسیت یافت می‌شوند و در زمان شروع بلوغ، حدود ۴۰۰ هزار فولیکول در آن وجود دارند (Baker, ۱۹۶۳). فولیکول‌های باقیمانده تا ۳۵ سالگی با سرعت حدود ۱۰۰۰ فولیکول در ماه کاهش می‌یابند و پس از این سن، این کاهش تسریع می‌شود (Faddy, ۱۹۹۲). تنها ۴۰۰ فولیکول به طور طبیعی در طی دوره باروری زن، تخمک‌گذاری می‌کنند. بنابراین، بیش از ۹۹/۹٪ از فولیکول‌ها دچار روندی دژنراتیو به نام آترزی (atresia) می‌شوند که در اثر جریانات مرگ سلولی با نام آپوپتوز (apoptosis) ایجاد می‌شود (Gougeon, ۱۹۹۶; Kaipia, ۱۹۹۷).

تکامل فولیکولی انسان مراحل مختلفی دارد که شامل به کارگیری فولیکل‌های ابتدایی موجود در ذخیره در حال استراحت (به نحوی مستقل از گنادوتروپین) و رشد آنها تا مرحله آنترال (antral stage) است. به نظر می‌رسد که این روند، تحت کنترل عوامل رشدی باشد که به طور موضعی تولید می‌شوند. دو عضو از خانواده عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا، به نام‌های عامل افتراق رشدی ۹ (*GDF9*) و پروتئین شکل دهنده استخوانی ۱۵ (*BMP-15*)، موجب تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های گرانولوزا به موازات رشد فولیکول‌های ابتدایی می‌گردد. (Trombly, ۲۰۰۹; Yan, ۲۰۰۱). این عوامل، مجموعه کومولوس اووسیت را نیز در اوویداکت تثبیت کرده و گسترش می‌دهند (Hreinsson, ۲۰۰۲). این عوامل توسط اووسیت‌ها تولید می‌شوند که بیانگر کنترل نسبی اووسیت‌ها بر مراحل اولیه تکامل فولیکولی می‌باشد. با تکامل فولیکول‌های آنترال، سلول‌های استرومایی اطراف جهت تبدیل به سلول‌های تکال به کار گرفته می‌شوند. مکانیسم این امر هنوز مشخص نشده است. گرچه وجود FSH برای مراحل اولیه تکامل فولیکولی ضروری نیست، ولی این هورمون برای تکامل فولیکول‌های آنترال بزرگ مورد نیاز است (Hillier, ۲۰۰۱). طی هر چرخه

تخمدانی، گروهی از فولیکول‌های آنترال (که یک کوهورت [Cohort] نامیده می‌شوند) در اثر بلوغ در زمان افزایش FSH طی اواخر فاز لوتئال مربوط به چرخه قبلی، مرحله‌ای از رشد نیمه همزمان را آغاز می‌کنند. این افزایش FSH که موجب تکامل فولیکول‌ها می‌شود، دوره انتخاب (selection window) چرخه تخمدانی نامیده می‌شود (Macklon, ۲۰۰۱). تنها فولیکول‌هایی که تا این مرحله پیشرفت می‌کنند، قادر به تولید استروژن می‌باشند.

طی فاز فولیکولر، سطوح استروژن به موازات رشد فولیکول غالب و افزایش تعداد سلول‌های گرانولوزای آن، افزایش می‌یابد (تصویر ۵-۱). سلول‌های گرانولوزا، محل اختصاصی بیان گیرنده‌های FSH به شمار می‌روند. افزایش FSH در گردش در طی اواخر فاز لوتئال مربوط به چرخه قبلی، موجب تحریک افزایش گیرنده‌های FSH می‌شود و در نتیجه سیتوکروم P450 آروماتاز درون سلول‌های گرانولوزا می‌تواند آندروستندین (androstendione) را به استرادیول تبدیل کند. لزوم پاسخگویی سلول‌های تکال به LH و سلول‌های گرانولوزا به FSH، موجب مطرح گشتن فرضیه دو گنادوتروپین - دو سلول در زمینه بیوسنتز استروژن گشت که در سال ۱۹۶۲ توسط Short مطرح شد. FSH موجب القای آنزیم آروماتاز شده و سبب بزرگ‌شدن بخش آنتروم در فولیکول‌های در حال رشد می‌شود (تصویر ۵-۲). فولیکولی که در گروه فولیکول‌های کوهورت، بیش از همه به FSH پاسخ می‌دهد، به احتمال زیاد اولین فولیکولی است که استرادیول تولید کرده و بیان گیرنده‌های LH را آغاز می‌کند.

پس از ظهور گیرنده‌های LH، سلول‌های گرانولوزای پیش از تخمک‌گذاری، شروع به ترشح مقادیر اندک پروژسترون می‌نمایند. ترشح پروژسترون پیش از تخمک‌گذاری اگرچه محدود است، اما به نظر می‌رسد که موجب اعمال فیدبک مثبت بر هیپوفیز آماده شده توسط استروژن شده و نقش اصلی یا کمکی در تشدید آزادسازی LH دارد. علاوه بر آن، طی اواخر فاز فولیکولر، LH موجب تحریک تولید آندروژن‌ها به ویژه آندروستندین توسط سلول‌های تکال می‌شود. سپس آندروژن‌ها به فولیکول‌های مجاور انتقال می‌یابند و در آنجا به استرادیول آروماتیزه می‌شوند (تصویر ۵-۲). طی فاز فولیکولر اولیه، سلول‌های گرانولوزا همچنین اینهیبین B تولید می‌کنند، که می‌تواند اعمال فیدبک به هیپوفیز موجب مهار آزادسازی FSH شود (Groome, ۱۹۹۶). همزمان با آغاز رشد فولیکول غالب،



تصویر ۵-۲. اصل دو سلول - گنادوتروپین در زمینه تولید هورمون استرویدی توسط تخمدان. در طی فاز فولیکولر (سمت چپ) LH تولید آندروستن دیون توسط سلول‌های نکا را کنترل می‌نماید؛ این محصول به درون سلول‌های گرانولوزای مجاور انتشار یافته و به عنوان پیش‌سازی برای پیوستن استرادیول عمل می‌کند. توانایی سلول‌های گرانولوزا برای تبدیل آندروستن دیون به استرادیول توسط FSH کنترل

می‌شود. پس از تخمک‌گذاری (سمت راست)، جسم زرد شکل می‌گیرد و سلول‌های نکا - لوتئینی و گرانولوزا - لوتئینی هر دو به LH پاسخ می‌دهند. سلول‌های نکا - لوتئینی به تولید آندروستن دیون ادامه می‌دهند و سلول‌های گرانولوزا - لوتئینی توانایی فراوانی جهت تولید پروژسترون و همچنین تبدیل آندروستن دیون به استرادیول به دست می‌آورند. LH و hCG به گیرنده LH-hCG یکسانی متصل می‌شوند. در صورت وقوع بارداری (سمت راست)، تولید hCG موجب نجات جسم زرد از طریق گیرنده مشترک LH-hCG می‌گردد. LDL یکی از منابع مهم کلسترول مورد نیاز برای سنتز استرویدهاست. $CAMP =$ آدنوزین منوفسفات حلقوی

آخر نشان دهنده آن است که در پاسخ به LH، افزایش تولید پروژسترون و پروستاگلاندین توسط سلول‌های کومولوس و نیز افزایش ساخت GDF9 و BMP-15 توسط اووسیت، باعث فعال شدن بیان ژن‌های مورد نیاز برای تولید ماتریکس خارج سلولی غنی از هیالورونان توسط مجموعه کومولوس می‌گردد (Richards, 2007). همان‌گونه که در تصویر ۵-۳ مشاهده می‌کنید، در جریان سنتز ماتریکس مزبور، سلول‌های کومولوس، تماس خود را با یکدیگر از دست می‌دهند و در امتداد پلیمرهای هیالورونان، از محل اووسیت به سمت خارج حرکت می‌کنند؛ این فرایند، بسط (expansion) خوانده می‌شود. فرایند بسط، باعث افزایش ۲۰ برابری در حجم کمپلکس می‌گردد. به علاوه، LH با تغییر دادن ماتریکس خارج سلولی تخمدان، امکان رهاسدن اووسیت بالغ را به همراه سلول‌های کومولوس اطراف آن، از اپی‌تلیوم سطحی تخمدان فراهم می‌آورد. فعال‌سازی پروتئازها

تولید استرادیول و اینهیبین‌ها افزایش یافته و منجر به کاهش FSH در فاز فولیکولر می‌شود. این افت FSH، مسئول عدم رسیدن سایر فولیکول‌ها به وضعیت پیش تخمک‌گذاری (مرحله فولیکول گرافین^۱) در هر چرخه می‌باشد. بنابراین، ۹۵٪ از استرادیول موجود در پلازما در این زمان توسط فولیکول غالب ترشح می‌شود که بایستی تخمک‌گذاری نماید. در همین حال، تخمدان سمت مقابل نسبتاً غیرفعال باقی می‌ماند.

تخمک‌گذاری

آغاز موج گنادوتروپین که در اثر افزایش ترشح استروژن توسط فولیکول‌های پیش از تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود، یک عامل پیشگویی کننده نسبتاً دقیق برای زمان تخمک‌گذاری است و حدود ۲۴ تا ۳۶ ساعت قبل از آزادسازی تخمک از فولیکول روی می‌دهد (تصویر ۵-۱). اوج ترشح LH حدود ۱۰ تا ۱۲ ساعت قبل از تخمک‌گذاری دیده می‌شود و موجب تحریک آغاز روند میوز در تخمک و آزادسازی اولین جسم قطبی می‌گردد. مطالعات

احتمالاً نقشی محوری در تضعیف غشای پایه فولیکولر و تخمک‌گذاری دارد (Ny، ۲۰۰۲؛ Curry، ۲۰۰۶).

فاز لوتئال

پس از تخمک‌گذاری، طی روندی که لوتئینه شدن (Luteinization) نام دارد، جسم زرد از بقایای فولیکول غالب یا گراف ایجاد می‌شود. غشای پایه‌ای که سلول‌های گرانولوزا - لوتئینی و تکا - لوتئینی را از هم جدا می‌کند، پاره می‌شود و در روز دوم پس از تخمک‌گذاری، عروق خونی و مویرگ‌ها به لایه سلول‌های گرانولوزا حمله می‌کنند. ساخت سریع عروق جدید در گرانولوزای فاقد عروق، ممکن است در اثر عوامل رگ‌زای (angiogenic) متعددی صورت گیرد. این موارد شامل عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) و سایر عوامل تولیدشده در پاسخ به LH توسط سلول‌های تکا - لوتئینی و گرانولوزا - لوتئینی هستند (Albrecht، ۲۰۰۳؛ Fraser، ۲۰۰۱). طی لوتئینه شدن، این سلول‌ها دچار هیپرتروفی شده و توانایی آنها جهت ساخت هورمون‌ها افزایش می‌یابد.

LH فاکتور لوتئوتروپیک اصلی برای حفظ جسم زرد است (Vande Wiele، ۱۹۷۰). در زنان طبیعی تزریق LH می‌تواند طول عمر جسم زرد را تا ۲ هفته افزایش دهد (Segaloff، ۱۹۵۱). الگوی ترشح هورمونی توسط جسم زرد، با فولیکول متفاوت است (تصویر ۵-۱). افزایش ظرفیت سلول‌های گرانولوزا - لوتئینی جهت تولید پروژسترون، ناشی از افزایش دسترسی آنها به پیش‌سازهای فرولان‌تر استروئیدساز از طریق کلسترول مشتق از LDL موجود در خون، می‌باشد (Carr، ۱۹۸۱a). (تصویر ۵-۲). تولید پروژسترون توسط تخمدان در میانه فاز لوتئال به حداکثر میزان خود، یعنی ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز می‌رسد. در صورتی که بارداری روی دهد، جسم زرد به تولید پروژسترون در پاسخ به hCG رویانی ادامه می‌دهد. این hCG به همان گیرنده‌های LH سلول‌های لوتئال متصل شده و آنها را فعال می‌سازد.

الگوی ترشح استروژن پیچیده‌تر می‌باشد. درست بعد از تخمک‌گذاری، سطوح استروژن به طور اختصاصی کاهش می‌یابد و سپس دچار افزایش ثانویه می‌گردد که در میانه فاز لوتئال، به میزان حداکثر خود یعنی ۰/۲۵ میلی‌گرم از 17β استرادیول در روز می‌رسد. با نزدیک شدن به پایان فاز لوتئال، کاهشی ثانویه در تولید استرادیول روی می‌دهد.

جسم زرد انسان یک ارگان اندوکراین موقتی است که در صورت عدم بارداری، به سرعت ظرف ۹ تا ۱۱ روز پس از تخمک‌گذاری و به دلیل مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، تحلیل می‌رود (Vaskivou، ۲۰۰۲). مکانیسم‌هایی که تجزیه جسم زرد را در انسان کنترل می‌کنند، هنوز مشخص نیستند. مع‌هذا، تجزیه جسم زرد تا حدی ناشی از سطوح کاهش یافته LH خون در اواخر فاز لوتئال و همچنین کاهش حساسیت سلول‌های لوتئال به LH می‌باشد (Duncan، ۱۹۹۶؛ Filicori، ۱۹۸۶). نقش سایر عوامل کمتر شناخته شده است، افت چشمگیر سطوح استرادیول و پروژسترون در گردش، وقایع مولکولی منجر به قاعدگی را آغاز می‌نماید.

دو نوع استروژن دارد

■ عملکرد استروژن و پروژسترون

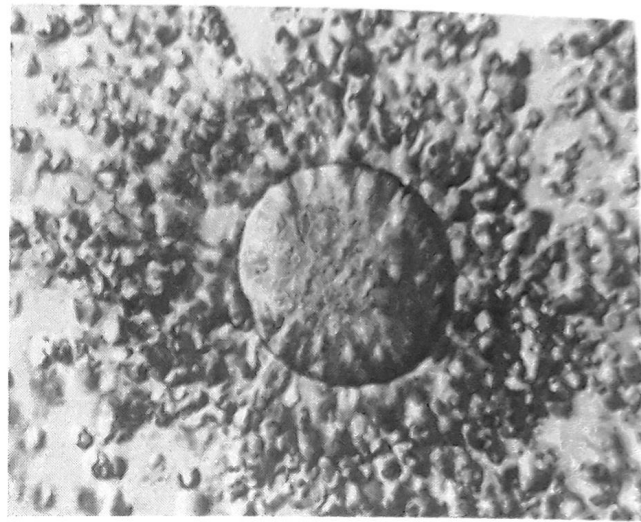
استروژن، پیام هورمونی اصلی است که اغلب وقایع مربوط به چرخه قاعدگی طبیعی، به آن بستگی دارند. آنها در بسیاری از انواع سلولی برای تنظیم تکامل فولیکولی، پذیرش رحمی و جریان خون عمل می‌کنند. 17β استرادیول، که قوی‌ترین استروژن بیولوژیک موجود محسوب می‌شود، توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول تخمدانی غالب و سلول‌های گرانولوزای لوتئینه شده جسم زرد ترشح می‌شود. عملکرد استرادیول پیچیده است و به نظر می‌رسد به دو گیرنده هورمونی هسته‌ای و کلاسیک، به نام گیرنده استروژنی α ($ER\alpha$) و گیرنده استروژنی β ($ER\beta$) بستگی داشته باشد (Katzellenbogen، ۲۰۰۱). این ایزوفرما محصول ژن‌های متفاوتی هستند و می‌توانند در بیان ژن، تفاوت‌های بافتی مشخص را نشان دهند. هر دو مجموعه گیرنده‌های استرادیولی به عنوان عوامل رونوشتی عمل می‌کنند که با اجزای پاسخ استروژنی به ژن‌های خاص، در ارتباط هستند. فعال‌سازی هر دوی این گیرنده‌ها توسط استرادیول بسیار قوی است، ولی تفاوت‌هایی در میل ترکیبی اتصال به سایر استروژن‌ها دارند. الگوی بیان اختصاصی سلولی این گیرنده‌ها دال بر آن است که احتمال دارد گیرنده‌های $ER\beta$ و $ER\alpha$ دارای عملکردهایی مجزا و همپوشان باشند (Saunders، ۲۰۰۵).

اکثر اثرات پروژسترون بر سیستم تناسلی زنانه، با واسطه گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای یعنی گیرنده پروژسترونی نوع A ($PR-A$) و نوع B ($PR-B$) صورت می‌گیرند. پروژسترون از طریق انتشار وارد سلول‌ها می‌شود و در بافت‌های هدف، به گیرنده‌های پروژسترون اتصال می‌یابد (Connecly، ۲۰۰۲). هر

سیستم تناسلی، به ویژه اندومتر دارد. سلول‌های اپی‌تلیال (غده‌ای)، سلول‌های استرومایی (مزانشیمی) و عروق خونی اندومتر در سنین باروری با سرعت زیادی در هر چرخه تکثیر می‌یابند. اندومتر در طی هر چرخه تخمدانی - اندومتری بازسازی می‌شود. در طی دوران باروری در اغلب زنان، اندومتر سطحی موسوم به لایه عملکردی^۱ ریزش می‌کند و مجدداً از لایه قاعده‌ای زیرین ساخته می‌شود (تصویر ۴-۵). در انسان‌ها، هیچ نمونه مشابهی از ریزش چرخه‌ای و رشد مجدد تمامی یک بافت وجود ندارد.

نوسان سطوح استروژن و پروژسترون موجب ایجاد اثرات قابل توجه بر اندومتر می‌گردد. تولید استرادیول در فاز فولیکولر، مهمترین عامل در بازسازی اندومتر پس از قاعدگی می‌باشد. و هر دو گیرنده $ER\alpha$ و $ER\beta$ در این قسمت به نمایش در می‌آیند. گرچه، حدود $\frac{2}{3}$ اندومتر عملکردی در طی قاعدگی تخریب شده و ریزش می‌یابد؛ ولی حتی پیش از قطع خونریزی قاعدگی، تشکیل مجدد اپی‌تلیوم در جریان است. در روز پنجم چرخه اندومتری (پنجمین روز قاعدگی)، سطح اپی‌تلیالی اندومتر بازسازی شده و تشکیل مجدد عروق خونی در اندومتر آغاز گشته است. اندومتر پیش از تخمک‌گذاری، با تکثیر سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های استرومایی و غدد مشخص می‌شود. طی مراحل اولیه فاز تکثیری، اندومتر نازک بوده و معمولاً کمتر از ۲ میلی‌متر ضخامت دارد. غدد در این مرحله به صورت ساختمان‌های باریک و لوله‌ای هستند که به صورت تقریباً مستقیم و موازی از لایه قاعده‌ای به سمت سطح حفره اندومتر امتداد می‌یابند. اشکال میتوزی به ویژه در اپی‌تلیوم غده‌ای در روز پنجم چرخه شناسایی می‌شوند و فعالیت میتوزی در استروما و اپی‌تلیوم تا روزهای ۱۶ الی ۱۷ پایدار می‌ماند (۲-۳ روز پس از تخمک‌گذاری). عروق خونی، متعدد و برجسته هستند.

آشکار است که تشکیل مجدد اپی‌تلیوم و عروق خونی برای پایان دادن به خونریزی اندومتر اهمیت دارد (Chennazhi, ۲۰۰۹; Rogers, ۲۰۰۹). این جریانات به رشد مجدد بافتی بستگی دارند. رشد مجدد بافتی توسط استروژن تنظیم می‌شود. رشد سلول‌های اپی‌تلیال تا حدی توسط عامل رشد اپیدرمی (EGF) و عامل رشد تغییر شکل دهنده آلفا ($TGF\alpha$) نیز تنظیم می‌شود. به نظر می‌رسد که تکثیر سلول‌های استرومایی طی



تصویر ۳-۵. یک کمپلکس اووسیتی کومولوسی پس از تخمک‌گذاری. یک اووسیت در مرکز کمپلکس قرار دارد. سلول‌های کومولوس توسط ماتریکس خارج سلولی غنی از هیالورونان کاملاً از یکدیگر جدا شده‌اند.

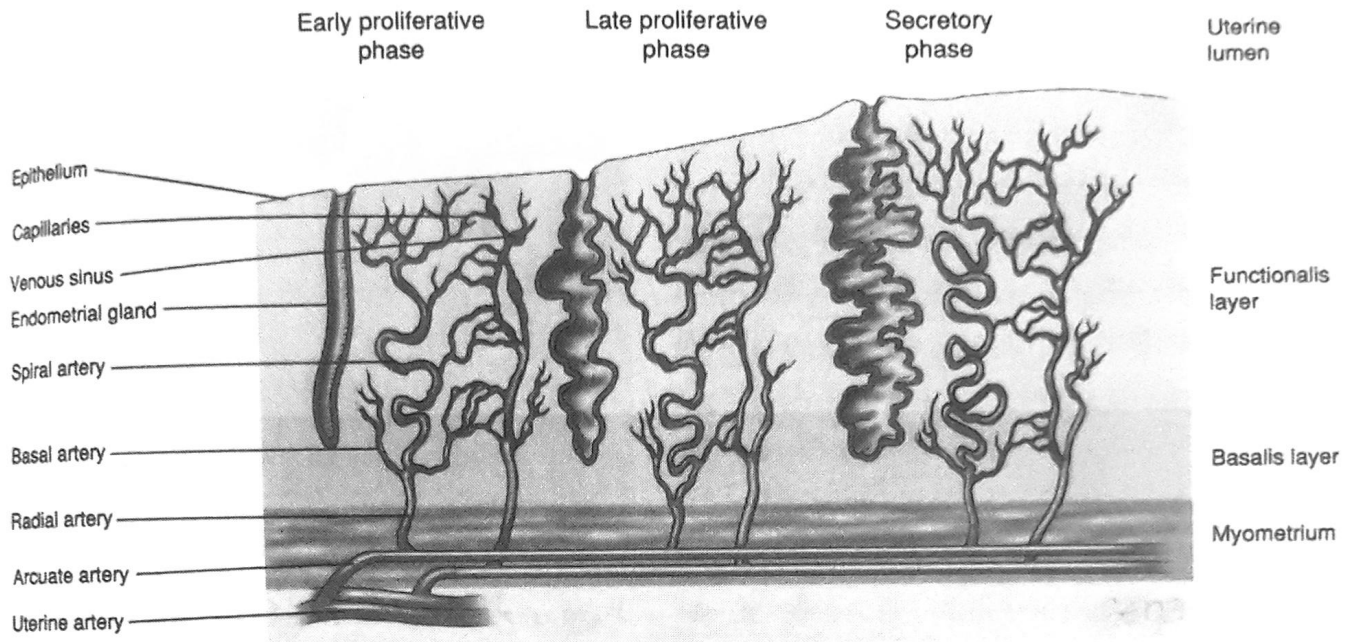
دو ایزوفرم این گیرنده‌ها از ژن واحدی منشأ می‌گیرند، هر دو عضو خانواده بزرگ گیرنده‌های استرویدی، مربوط به عوامل نسخه‌برداری هستند و هر دو، نسخه‌برداری از ژن‌های هدف را تنظیم می‌کنند. این گیرنده‌ها عملکردهای منحصر به فردی دارند. زمانی که گیرنده‌های PR-A و PR-B هر دو بیان می‌شوند، به نظر می‌رسد که PR-A می‌تواند عملکرد تنظیم ژنی PR-B را مهار نماید. به نظر می‌رسد که غدد و استرومای اندومتر الگوهای بیان متفاوتی برای گیرنده‌های پروژسترون دارند که در طی چرخه قاعدگی تغییر می‌یابند (Mote, ۱۹۹۹).

علاوه بر آن، پروژسترون می‌تواند موجب بروز پاسخ‌هایی سریع (مانند تغییر سطح داخل سلولی کلسیم آزاد) شود که نمی‌توان آنها را توسط مکانیسم‌های ژنومی توجیه نمود. اخیراً چندین گیرنده غشایی جفت شونده با G پروتئین برای پروژسترون شناخته شده‌اند، اما نقش آنها در چرخه تخمدان - اندومتر هنوز روشن نیست (Peluso, ۲۰۰۷).

■ چرخه اندومتری

✓ فاز تکثیری

نوسان سطوح استروژن و پروژسترون تأثیری چشمگیر بر



تصویر ۴-۵. اندومتر از دو لایه تشکیل شده است: لایه عملکردی و لایه قاعده‌ای. این لایه‌ها به ترتیب توسط شریان‌های مارپیچ و شریان‌های قاعده‌ای خون‌رسانی می‌شوند. غدد بسیاری نیز عرض این لایه‌ها را طی می‌کنند. با پیشرفت چرخه قاعدگی، بیج و تاب شریان‌های مارپیچی و نیز چین‌های موجود در غدد افزایش می‌یابد. در حول و حوش انتهای چرخه قاعدگی (روز ۲۷)، شریان‌های بیج‌خورده، منقبض شده و خون‌رسانی به لایه عملکردی را متوقف می‌کنند؛ این مسأله باعث نکروز و ریزش لایه مزبور می‌گردد.

ترشحات اندومتری در طی فاز ترشحي کمک می‌کند (Ferenczy, ۱۹۷۶).

فاز ترشحي

پس از تخمک‌گذاری، اندومتر آماده شده توسط استروژن به نحوی کاملاً قابل پیش‌بینی به سطوح رو به افزایش پروژسترون پاسخ می‌دهد. تا روز ۱۷، گلیکوژن در بخش قاعده‌ای اپی‌تلیوم غده‌ای تجمع می‌یابد و موجب ایجاد واکوئل‌های ساب‌نوکلئار و مطبق شدن کاذب می‌گردد. این احتمالاً ناشی از تأثیر مستقیم پروژسترون از طریق گیرنده‌های پروژسترونی بیان شده در سلول‌های غده‌ای می‌باشد (Mote, ۲۰۰۰). در روز ۱۸، واکوئل‌ها به بخش راسی سلول‌های ترشحي غیرمژکدار حرکت می‌کنند و تا روز ۱۹، این سلول‌ها شروع به آزادسازی محتوای گلیکوپروتئینی و موکوپلی‌ساکاریدی خود به درون مجرا می‌نمایند (Hafez, ۱۹۷۵). میتوز سلول‌های غده‌ای با شروع فعالیت ترشحي در روز ۱۹ متوقف می‌شود که این امر، ناشی از سطوح رو به افزایش پروژسترون است که آنتاگونیست تأثیرات میتوزی استروژن

عملکرد پاراکرین و اتوکرین استروژن و افزایش موضعی میزان عامل رشد فیبروبلاستی - ۹ افزایش می‌یابد (Tsai, ۲۰۰۲). استروژن‌ها همچنین موجب افزایش تولید موضعی عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌شود، که از طریق طولیل شدن عروق در لایه قاعده‌ای، موجب رگ‌سازی (آنژیوژنز) می‌گردد (Gargett, ۲۰۰۱; Sugino, ۲۰۰۲).

در اواخر فاز تکثیری، اندومتر ضخیم می‌شود که این امر ناشی از هیپرپلازی غده‌ای و افزایش ماده زمینه‌ای در استروما (ادم و مواد شبه پروتئینی) می‌باشد. استرومای شل بیش از همه دیده می‌شود و غدد در لایه عملکردی، در مقایسه با لایه قاعده‌ای که غدد فراوان‌تر و استرومای متراکمتری دارد، فاصله زیادی از هم دارند.

در اواسط چرخه، هر چه به زمان تخمک‌گذاری نزدیک می‌شویم، اپی‌تلیوم غده‌ای طولیل‌تر شده و به صورت مطبق کاذب در می‌آید. سلول‌های اپی‌تلیال سطحی دارای پرزهای ریز متعددی می‌شوند که سطح اپی‌تلیال را افزایش می‌دهند. این سلول‌ها همچنین مژک‌دار می‌گردند که این امر به حرکت

ساخت عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) با واسطه پروژسترون و استروژن، تنظیم می‌گردد (Ancelin, ۲۰۰۲; Chennazhi, ۲۰۰۹).

✓ قاعدگی

اواسط فاز ترشچی - لوتئال در چرخه اندومتری، دوره‌ای حیاتی در تکامل و تمایز اندومتر به شمار می‌رود. با نجات جسم زرد و تداوم ترشح پروژسترون، روند دسیدوایی شدن ادامه می‌یابد. هر چند، اگر در اثر لوتئولیز تولید پروژسترون توسط جسم زرد افت کند، وقایع منجر به قاعدگی آغاز می‌شوند (Critchley, ۲۰۰۶; Thiruchelvam, ۲۰۱۳).

ویژگی بافتی قابل توجهی که در اواخر دوره پیش از قاعدگی در اندومتر دیده می‌شود، ارتشاح نوتروفیل‌ها در استروما می‌باشد که نمای التهابی کاذب به بافت می‌بخشد. ارتشاح نوتروفیل‌ها عمدتاً در روز قبل از قاعدگی و یا ۲ روز قبل از آن روی می‌دهد. سلول‌های اندومتری استروما و سلول‌های اپی‌تلیال، اینترلوکین ۸ (IL-8) تولید می‌کنند که یک عامل فعال‌کننده کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها می‌باشد (Arici, ۱۹۹۳). به نحوی مشابه، اندومتر قادر به تولید پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی - ۱ (MCP-1) می‌باشد که به کارگیری مونوسیت‌ها را موجب می‌شود (Arici, ۱۹۹۵).

اندومتر لوتئال

ارتشاح لوکوسیت‌ها، عاملی کلیدی در تجزیه ماتریکس خارج سلولی اندومتر و ترمیم لایه عملکردی محسوب می‌شود. عبارت «ریسمان التهابی» به توانایی ماکروفاژها در دستیابی به فنوتیپ‌هایی اشاره دارد که از فنوتیپ پیش‌التهابی و فاگوسیتی تا فنوتیپ سرکوب‌گر ایمنی و ترمیمی متغیر هستند. این فنوتیپ‌ها احتمالاً با قاعدگی مرتبط هستند، زیرا در قاعدگی، تخریب بافت و بازسازی آن به‌طور هم‌زمان رخ می‌دهد (Evans, ۲۰۱۲; ۲۰۱۵, Maybin). لوکوسیت‌های مهاجم آنزیم‌هایی ترشح می‌کنند که عضو خانواده متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP) می‌باشند. این متالوپروتئینازها به پروتئین‌هایی که قبلاً توسط سلول‌های استرومایی اندومتر تولید شده‌اند، اضافه می‌شوند و به نحوی مؤثر تخریب ماتریکس را آغاز می‌نمایند. با تکمیل شدن ریزش بافتی، تغییراتی که در فنوتیپ ماکروفاژ رخ داده و تحت تنظیم عوامل میکروسکوپی محیطی قرار دارند، سبب پیشبرد ترمیم و بازسازی می‌شوند (Evans, ۲۰۱۲; Thiruchelvam, ۲۰۱۳).

یک مطالعه کلاسیک انجام شده توسط Markee (۱۹۴۰)،

می‌باشد. عملکرد استرادیول نیز در اثر بیان غده‌ای ایزوفرم نوع ۲ از β هیدروکسی استروئید دهیدروژناز کاهش می‌یابد؛ این آنزیم استرادیول را به نوعی استروژن با فعالیت کمتر به نام استرون (estrone) تبدیل می‌کند (Casey, ۱۹۹۶).

در روزهای ۲۱ تا ۲۴ چرخه، استروما دچار ادم می‌شود. در روزهای ۲۲ تا ۲۵، سلول‌های استرومایی اطراف شریانچه‌های ماریچی، طولی می‌شوند و میتوز در استروما آشکار می‌شود. روزهای ۲۳ تا ۲۸ با حضور سلول‌های پره‌دسیدوایی در اطراف شریانچه‌های ماریچی مشخص می‌شوند.

یک ویژگی مهم در اندومتر فاز ترشچی، که بین روزهای ۲۲ تا ۲۵ روی می‌دهد، تغییر چشمگیر مربوط به تغییر شکل پره‌دسیدوایی در $\frac{2}{3}$ فوقانی لایه عملکردی می‌باشد. غدد دچار پیچ و تاب قابل ملاحظه‌ای شده و ترشحاتی در درون مجرا مشاهده می‌شوند. تغییرات اندومتری همچنین موجب مشخص شدن مرحله "پنجره" لانه گزینی در روزهای ۲۰ تا ۲۴ می‌شوند. بررسی دقیق سلول‌های اپی‌تلیالی سطحی در این زمان، کاهش پرزها و مژک‌ها در سطوح سلولی و همچنین برآمدگی سطح رأسی سلول به درون مجرا را نشان داده است (Nikas, ۲۰۰۳). این برآمدگی‌ها که اصطلاحاً پینوپود (Pinopod) نامیده می‌شوند، رویدادی مهم در روند آماده‌سازی جهت لانه گزینی بلاستوسیت به شمار می‌روند و با تغییرات گلیکوکالیکس سطحی که امکان پذیرش بلاستوسیت را فراهم می‌آورد، هم‌زمان هستند (Aplin, ۲۰۰۳).

علاوه بر این، فاز ترشچی با رشد و تکامل مداوم شریان‌های ماریچی مشخص می‌شود. شریان‌های ماریچی اندومتر از شریان‌های شعاعی منشأ می‌گیرند که این شریان‌ها به نوبه خود شاخه‌هایی از عروق قوسی و در نهایت، عروق رحمی موجود در میومتر می‌باشند (تصویر ۴-۵). ویژگی‌های عملکردی و ظاهری شریان‌های ماریچی منحصر به فرد بوده و جهت ایجاد تغییرات جریان خون مربوط به قاعدگی و یا در صورت لقاح، لانه گزینی ضروری می‌باشند. طی فاز رشد اندومتری، شریان‌های ماریچی با سرعتی بسیار بیشتر از سرعت افزایش ضخامت یا ارتفاع بافت اندومتر، افزایش طول می‌یابند. این ناهم‌انگهی بین رشد دو بافت، موجب افزایش حالت ماریچی در شریان‌های ماریچی می‌گردد. ایجاد شریان‌های ماریچی، نشاندهنده القای فوق‌العاده آنژیوژنز، به صورت رشد و گسترش وسیع عروق خونی می‌باشد. این آنژیوژنز سریع تا حدی توسط

اولیای آناتومی فاکتوری

تغییرات بافتی و عروقی اندومتر را قبل از قاعدگی بررسی می‌کند. در وهله اول، تغییراتی قابل توجه در جریان خون اندومتر روی می‌دهد که جهت وقوع قاعدگی ضروری است. با سرکوب اندومتر، جریان‌های ماریپیچی به حدی پریچ و خم می‌شوند که مقاومت به جریان خون در این عروق، افزایش چشمگیری می‌یابد و در نتیجه موجب هیپوکسی در اندومتر می‌گردد. استاز ناشی از آن، عامل اصلی ایسکمی در اندومتر و سپس دژنراسیون بافتی به شمار می‌رود. دوره انقباض عروقی قبل از شروع قاعدگی روی می‌دهد و ثابت‌ترین و چشمگیرترین رویداد مشاهده شده در چرخه قاعدگی می‌باشد. انقباض شدید عروقی در جریان‌های ماریپیچی موجب محدود شدن قاعدگی می‌گردد.

پروستاگلندین‌ها نقش کلیدی در وقایع منجر به قاعدگی دارند که شامل تنگی عروق، انقباضات میومتر و تنظیم افزایش پاسخ‌های پیش التهابی است (Abel, 2002). خون قاعدگی محتوی مقادیر فراوانی از پروستاگلندین‌ها می‌باشد. قاعدگی دردناک شایع است و احتمالاً به دلیل انقباضات میومتر و ایسکمی رحمی ایجاد می‌شود. اعتقاد بر این است که این پاسخ توسط پروستاگلندین $(PGF_{2\alpha})$ که سبب انقباض عروقی جریان‌های ماریپیچی می‌گردد، ایجاد می‌شود. که موجب می‌شود فوقانی‌ترین نواحی اندومتر هیپوکسیک شوند. هیپوکسی القاءکننده قدرتمند آنژیوژنز و فاکتورهای نفوذپذیری عروقی مانند VEGF است.

محرومیت از پروژسترون، باعث افزایش بیان سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) می‌گردد. این آنزیم، که پروستاگلاندین سنتاز ۲ نیز نامیده می‌شود، پروستاگلاندین‌ها را سنتز می‌نماید؛ همچنین محرومیت از پروژسترون باعث کاهش بیان ۱۵ - هیدروکسی پروستاگلاندین دهیدروژناز (PGDH) می‌گردد؛ PGDH، پروستاگلاندین‌ها را تجزیه می‌نماید (Casey, 1980 و 1989). ماحاصل این تغییرات، افزایش تولید پروستاگلاندین توسط سلول‌های استرومایی اندومتر است که به موازات افزایش تراکم گیرنده‌های پروژسترون بر روی عروق خونی و سلول‌های اطراف روی می‌دهد.

خونریزی اندومتر با پارگی شریانچه‌های ماریپیچ آغاز شده و سبب تشکیل هماتوم می‌گردد. زمانی که هماتوم ایجاد می‌شود، اندومتر سطحی متسع شده و سپس پاره می‌شود. پس از آن، شکاف‌هایی در لایه‌های عملکردی مجاور ایجاد می‌شوند و خون و همچنین قطعات بافتی، ریزش می‌کنند. زمانی که شریانچه‌ها

مجدداً منقبض می‌شوند، خونریزی متوقف می‌شود. تغییراتی که با نکرور نسبی بافتی همراه هستند، موجب مسدود شدن انتهای عروق می‌شوند.

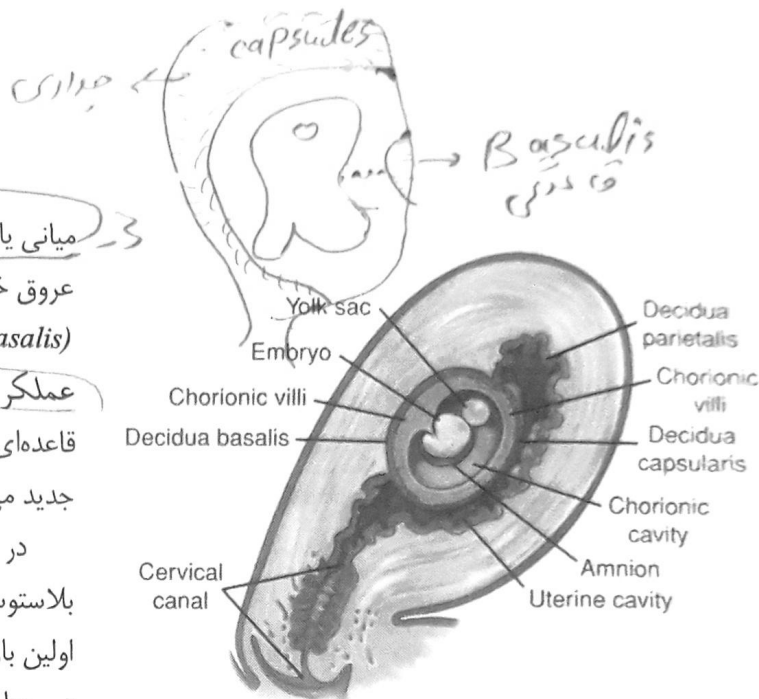
سطح اندومتر توسط رشد لبه‌ها یا حاشیه‌های یقه ماندی (collar) که انتهای آزاد و به بیرون برگشته غدد اندومتری را تشکیل می‌دهند، بازسازی می‌شود (Markee, 1940). قطر این لبه‌ها به سرعت افزایش می‌یابد و با جوش خوردن حاشیه‌های این صفحات که حاوی سلول‌های مهاجر هستند، پیوستگی اندوتلیوم مجدداً برقرار می‌شود.

capsules
Basalis
parietalis
دسیدوا
دسیدی
دسیدی

دسیدوا، نام اندومتر اختصاصی و بسیار تغییر یافته مربوط به دوران بارداری است که برای تشکیل جفت هموکوریال، یعنی نوعی تشکیل جفت که در آن، خون مادر با تروفوبلاست تماس می‌یابد، ضروری است. این فرم از تشکیل جفت مستلزم تهاجم تروفوبلاست است و لذا تحقیقات قابل توجهی بر روی واکنش متقابل بین سلول‌های دسیدوا و تروفوبلاست‌های مهاجم صورت گرفته است. دسیدوایی شدن (تغییر شکل اندومتر ترشخی به دسیدوا) به عملکرد استروژن، پروژسترون، آندروژن‌ها و عوامل ترشخی توسط بلاستوسیت در حال لانه‌گزینی بستگی دارد (Gibson, 2016). دسیدوا فاکتورهایی تولید می‌کند که پذیرش اندومتری را تنظیم می‌کند و عملکرد سلول عروقی و ایمنی درون محیط میکروسکوپی مادری جنینی را متعادل نگه می‌دارند. به نظر می‌رسد که ارتباط ویژه بین دسیدوا و تروفوبلاست مهاجم، موفقیت این «نیمه آلوگرافت» بارداری را که ظاهراً هنوز از قوانین ایمنولوژی پیوند فرار می‌کند، تضمین می‌نماید.

Basal
دسیدی
compact
ساختمان دسیدوا

دسیدوا براساس موقعیت آناتومیک آن از ۳ قسمت تشکیل شده است. بخشی از دسیدوا که درست زیر محل لانه‌گزینی بلاستوسیت قرار گرفته است، بر اثر تهاجم تروفوبلاست تغییر یافته و به دسیدوای قاعده‌ای (decidua basalis) تبدیل می‌شود. بخشی که روی بلاستوسیت در حال رشد قرار می‌گیرد و در ابتدا آن را از بقیه حفره رحم جدا می‌کند، دسیدوای کپسولی (decidua capsularis) نام دارد (تصویر ۵۵).



تصویر ۵-۵. سه قسمت دسیدوا (قاعده‌ای، کپسولی، و جداره) نشان داده شده‌اند.

۳- میانی یا اسفنجی (*zona spongiosa*) که حاوی بقایای غدد و عروق خونی کوچک و فراوان است؛ و یک لایه قاعده‌ای (*zona basalis*) لایه‌های فشرده و اسفنجی همراه با یکدیگر لایه عملکردی (*zona functionalis*) را تشکیل می‌دهند. لایه قاعده‌ای پس از زایمان باقی می‌ماند و موجب تشکیل اندومتر جدید می‌شود.

در بارداری انسان، واکنش دسیدوایی تنها پس از لانه‌گزینی بلاستوسیست تکمیل می‌شود. هر چند، تغییرات پیش‌دسیدوایی اولین بار طی اواسط فاز لوتئال در سلول‌های استرومایی اندومتر، در مجاورت شریان‌ها و شریانچه‌های ماریچی آغاز می‌شوند و سپس به صورت موجی در طول اندومتر رحمی و سپس از محل لانه‌گزینی گسترش می‌یابند. سلول‌های استرومایی اندومتر بزرگ شده و سلول‌های دسیدوایی گرد یا چندوجهی را می‌سازند. هسته‌ها گرد و وزیکولر شده، سیتوپلاسم شفاف و کمی بازوفیل گشته، و غشایی شفاف آنها را در بر می‌گیرد. هر سلول دسیدوایی بالغ توسط غشایی دور سلولی احاطه می‌شود.

متعاقب لانه‌گزینی، خون‌رسانی به دسیدوای کپسولی در طی رشد رویان - جنین از بین می‌رود. خون‌رسانی به دسیدوای جداره از راه شریان‌های ماریچی همچنان ثابت می‌ماند. این شریان‌ها دیواره عضلانی صاف و اندوتلیوم خود را حفظ می‌کنند و لذا همچنان به عوامل وازواکتیو پاسخ می‌دهند.

در نقطه مقابل، سیستم شریانی ماریچی، که به دسیدوای قاعده‌ای در زیر بلاستوسیست در حال لانه‌گزینی و سپس فضای بین پرزی خون‌رسانی می‌کند، تغییر چشمگیری می‌یابد. این شریان‌ها و شریانچه‌های ماریچی توسط سیتوتروفوبلاست‌ها مورد تهاجم قرار می‌گیرند و طی این روند، دیواره‌های عروق دسیدوای قاعده‌ای تخریب شده و تنها پوسته‌ای بدون ماهیچه صاف یا سلول‌های اندوتلیال از آنها باقی می‌ماند. در نتیجه، این مجاری عروقی که حاوی خون مادری هستند (و بعدها به عروق رحمی - جفتی تبدیل می‌شوند) به عوامل وازواکتیو پاسخی نمی‌دهند. در مقابل، عروق کوریونی جنین که خون را بین جفت و جنین جابجا می‌کنند، دارای ماهیچه صاف بوده و به عوامل وازواکتیو پاسخ می‌دهند.

■ بافت‌شناسی دسیدوا

در اوایل بارداری، لایه اسفنجی دسیدوا شامل غدد متسع بزرگی می‌باشد که اغلب هیپرپلازی قابل توجهی یافته و توسط

دسیدوای کپسولی، در ماه دوم بارداری مشخص‌تر از همیشه است و از سلول‌های دسیدوایی با پوشش تک لایه‌ای از سلول‌های اپیتلیال مسطح تشکیل شده است. در قسمت داخل، این قسمت از دسیدوا با غشای جنینی خارج رویانی و فاقد عروق، به نام کوریون صاف (*chorion laeve*) در تماس است. بقیه رحم توسط دسیدوای جداره (*decidua parietalis*) پوشیده می‌شود. در اوایل بارداری، فضایی بین دسیدوای کپسولی و دسیدوای جداره وجود دارد، زیرا ساک حاملگی تمامی حفره رحم را پر نمی‌کند. تا هفته ۱۴ الی ۱۶ بارداری، ساک در حال رشد به اندازه‌ای بزرگ می‌شود که حفره رحمی را کاملاً پر می‌کند. با پیوستن دسیدوای کپسولی و جداره به یکدیگر، دسیدوای حقیقی (*decidua vera*) تشکیل شده، و حفره رحمی از لحاظ عملکردی مسدود می‌شود.

در اوایل بارداری، دسیدوا شروع به ضخیم‌شدن نموده و گاهی ضخامت آن به ۱۰-۵ میلی‌متر می‌رسد. با استفاده از بزرگنمایی، حفرات و منافذ کوچک متعددی در دسیدوا دیده می‌شوند که نشانگر دهانه غدد رحمی می‌باشند. در مراحل بعدی بارداری، احتمالاً به علت فشار وارده از سوی محتویات در حال رشد رحمی، ضخامت دسیدوا کاهش می‌یابد.

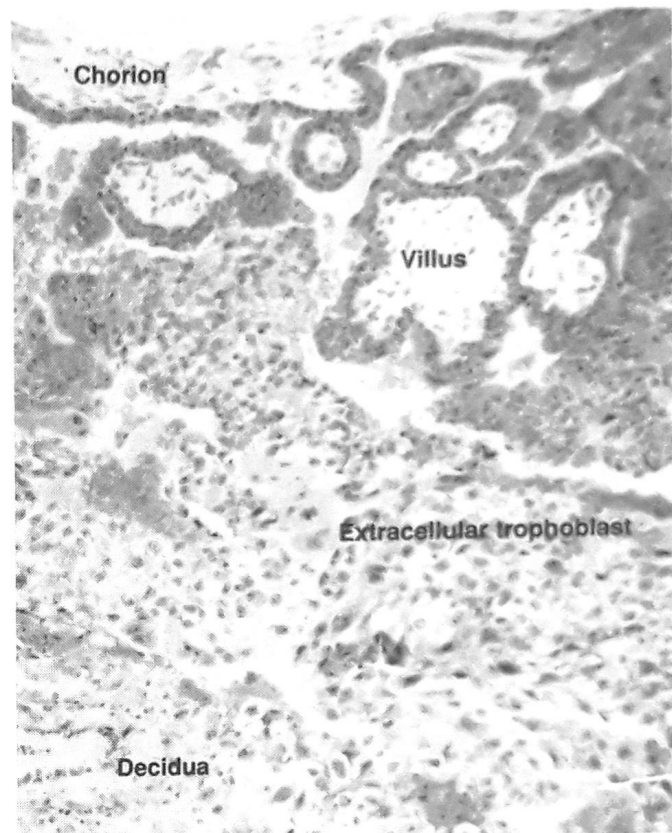
دسیدوای جداره و قاعده‌ای، هر یک از ۳ لایه تشکیل شده‌اند: ناحیه سطحی یا فشرده (*zona compacta*)؛ ناحیه

می‌کنند. تعداد و قدرت تهاجم آنها به قدری وسیع است که ممکن است نمای کوریوکارسینوما را تقلید کند.

در محلی که تروفوبلاست‌های مهاجم به دسیدوای قاعده‌ای می‌رسند، ناحیه‌ای از دژنرسانس فیبرینوئید به نام لایه نیتاباخ (Nitabuch) وجود دارد. در صورتی که دسیدوا ناقص باشد (مثلاً در جفت accreta) لایه نیتاباخ معمولاً وجود ندارد (فصل ۴۱ را ببینید). همچنین رسوب سطحی تر ولی ناپایداری از فیبرین (Rohr stria) در عمق فضای بین پرزی وجود دارد که پرزهای لنگری (anchoring villi) را احاطه می‌کند. (McCombs ۱۹۶۴) دریافت که نکروز دسیدوایی پدیده‌ای طبیعی در سه ماهه اول و احتمالاً دوم به شمار می‌رود. لذا، وجود دسیدوای نکروزه در کورتاژ پس از سقط خودبخودی در سه ماهه اول، لزوماً علت یا معلول سقط نمی‌باشد.

هر دو نوع دسیدوا از انواع مختلف سلول‌ها تشکیل شده است که ترکیب آنها بسته به مرحله بارداری فرق می‌کند (Loke ۱۹۹۵). اجزای سلولی اصلی دسیدوا، سلول‌های دسیدوای حقیقی می‌باشند که از سلول‌های استرومایی اندومتر و سلول‌های متعدد مشتق از مغز استخوان مادر، تمایز یافته‌اند.

تجمع لنفوسیت‌هایی با ویژگی‌های منحصر به فرد در سطح مادری جنینی برای تحریک مکانیسم‌های تحمل ایمنی که مانع از پس زدن جنین توسط سیستم ایمنی مادر می‌شوند، ضرورت دارد. این سلول‌ها شامل سلول‌های T تنظیم‌کننده، ماکروفاژهای دسیدوایی و سلول‌های کشنده طبیعی دسیدوایی می‌باشند. در مجموع، این سلول‌ها علاوه بر ایجاد تحمل ایمنی نقش مهمی در تهاجم تروفوبلاستی و ایجاد عروق دارند (PrabhuDas ۲۰۱۵).



تصویر ۵-۶. برشی از محل اتصال کوریون، پرزها و دسیدوای قاعده‌ای در اوایل سه ماه نخست بارداری.

استرومای اندکی از هم جدا شده‌اند. در ابتدا، غدد توسط اپی‌تلیوم استوانه‌ای تبییک رحم پوشانده شده‌اند. آنها فعالیت ترشحی فراوانی دارند که در تغذیه بلاستوسیست مشارکت دارد. با پیشرفت بارداری اجزای غددی به میزان زیادی از بین می‌روند. دسیدوای قاعده‌ای در تشکیل صفحه قاعده‌ای جفت مشارکت دارد (تصویر ۵-۶) ناحیه اسفنجی در دسیدوای قاعده‌ای عمدتاً از وریدهای بسیار متسع و شریان‌ها تشکیل شده است، ولی در زمان ترم غدد تقریباً از بین می‌روند. دوم اینکه دسیدوای قاعده‌ای مورد تهاجم تعداد فراوانی از سلول‌های تروفوبلاستی بینابینی و سلول‌های غول‌آسای تروفوبلاستی قرار می‌گیرد. گرچه سلول‌های غول‌آسا اغلب بیش از همه در دسیدوا دیده می‌شوند، ولی معمولاً در بخش فوقانی میومتر نفوذ

از هیپوفیز → GH
→ ACTH
→ αFSH-LH
Prolactin
TSH

■ تولید پرولاکتین در دسیدوا
دسیدوا علاوه بر تشکیل جفت، وظایف بالقوه دیگری را نیز برعهده دارد. دسیدوا منبع پرولاکتین فراوان موجود در مایع آمنیونی می‌باشد (Golander, ۱۹۷۸; Riddick, ۱۹۷۹). پرولاکتین دسیدوا محصول همان ژنی است که پرولاکتین هیپوفیزی قدامی را رمزگردانی می‌کند. پرولاکتین دسیدوایی را نبایستی با لاکتوژن جفتی (hPL) که تنها توسط سن‌سی‌شیتروفوبلاست تولید می‌شود، اشتباه گرفت. گرچه نقش دقیق فیزیولوژیک پرولاکتین تولید شده در دسیدوا هنوز مشخص نیست.

بیش از یک روز) پس از تخمک‌گذاری روی دهد. به دلیل این فرصت اندک، اسپرم بایستی در زمان رسیدن اووسیت در لوله فالوپ حضور داشته باشد. تقریباً تمامی بارداری‌ها ۲ روز قبل و یا در روز تخمک‌گذاری روی می‌دهند، لذا سن تکاملی پس از لقاح و پس از تخمک‌گذاری مشابه هستند.

مراحل مربوط به صورت گرفتن لقاح بسیار پیچیده‌اند. مکانیسم‌های مولکولی امکان عبور اسپرم را از بین سلول‌های فولیکولر (از میان لایه zona pellucida که یک لایه ضخیم گلیکوپروتئینی احاطه‌کننده غشای سلولی اووسیت است) و رسیدن آن به سیتوپلاسم اووسیت و ادغام دو هسته در یکدیگر و مخلوط شدن کروموزوم‌های مادری و پدری و در نهایت ایجاد زیگوت را فراهم می‌آورند. اولین روز و آخرین روز بارداری (LMP)

از محاسبه روزها یا هفته‌های سپری شده پس از لقاح یا پس از باروری جهت زمان‌بندی وقایع مربوط به تکامل اولیه انسانی استفاده می‌شود. با این حال، در اکثر فصول این کتاب، سن بارداری بالینی، از زمان شروع آخرین قاعدگی (LMP) محاسبه می‌گردد. همانگونه که پیشتر بیان شد، طول فاز فولیکولر در چرخه قاعدگی بیش از فاز لوتئال متغیر است. بنابراین، یک هفته پس از لقاح، در زنی با چرخه‌های منظم ۲۸ روزه برابر با حدود ۳ هفته پس از آخرین قاعدگی می‌باشد. بعنوان مثال، بارداری ۸ هفته، معادل ۸ هفته کامل بعد از LMP است.

پس از لقاح، زیگوت (سلولی دیپلوئید یا ۴۶ کروموزوم) با تقسیمات بعدی بلاستومرها را می‌سازد (تصویر ۵-۷). در زیگوت دو سلولی، بلاستومرها و جسم قطبی توسط زونا پلوسیدا احاطه شده‌اند. زیگوت در حالی که هنوز در لوله فالوپ است، در طی ۳ روز تقسیمات آهسته‌ای انجام می‌دهد. با ادامه تقسیم بلاستومرها، توپ سلولی توپر و توت ماندنی به نام مورولا (Morula) تولید می‌شود. مورولا حدود ۳ روز پس از لقاح وارد حفره رحمی می‌شود. تجمع تدریجی مایع بین سلول‌های مورولا موجب تشکیل بلاستوسیست اولیه می‌شود.

■ بلاستوسیست

تنها ۴-۵ روز پس از لقاح، بلاستولای ۵۸ سلولی به ۵ سلول رویان‌ساز به نام توده سلولی داخلی (inner cell mass) (تصویر ۵-۷) و ۵۳ سلول دیگر که نهایتاً تروفوبلاست‌ها را می‌سازند، تمایز می‌یابد (Hertig, ۱۹۶۲).

نکته جالب این است که بلاستوسیست ۱۰۷ سلولی به رغم

پرولاکتین دسیدوایی ترجیحاً وارد مایع آمنیوتیک شده و مقدار اندکی از آن نیز وارد گردش خون مادر می‌گردد. در نتیجه، سطح پرولاکتین در مایع آمنیوتیک، فوق‌العاده بالا رفته و در هفته‌های ۲۰ تا ۲۴ به 10000 ng/mL (Tyson, ۱۹۷۲) می‌رسد. این در حالی است که سطح پرولاکتین در سرم جنین، 350 ng/mL و در سرم مادر، ۱۵۰ تا 200 ng/mL است. لذا، پرولاکتین دسیدوایی نمونه‌ای کلاسیک از عملکرد پاراکرین بین بافت‌های مادر و جنین است.

لانه‌گزینی و تشکیل تروفوبلاست اولیه

جنین برای عملکردهای کلیوی، کبدی و ریوی خود به جفت وابسته است. جفت، از طریق ارتباط آناتومیک منحصر به فرد خود با مادر این اعمال را انجام می‌دهد و از طریق ارتباط غیرمستقیم با خون مادری که از فضای بین‌پرزی عروق رحمی جفتی به بیرون می‌پاشد، به مادر و جنین مرتبط می‌شود. این خون در بخش خارجی سن‌سی‌شیتوتروفوبلاست جریان داشته و امکان تبادل گازها و مواد غذایی را با خون مویرگی جنین در مرکز پرزها فراهم می‌آورد. خون مادری و جنینی در جفت نوع هموکوریال با هم مخلوط نمی‌شوند. همچنین نوعی سیستم پاراکرین وجود دارد که از طریق مجاورت آناتومیک و بیوشیمیایی کوریون صاف خارج رویانی (با منشأ جنینی) با بافت دسیدوای جداری رحم مادر، جنین و مادر را به هم مرتبط می‌نماید. این امر در ارتباط بین جنین و مادر و پذیرش ایمونولوژیک محصول بارداری از سوی مادر اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد (Guzeloglu-Kayisli, ۲۰۰۹).

■ لقاح و لانه‌گزینی

تخمک‌گذاری موجب آزادسازی اووسیت ثانویه و سلول‌های به هم پیوسته کمپلکس اووسیتی - کومولوسی از تخمدان می‌گردد. گرچه عملاً این توده به درون حفره صفاقی آزاد می‌شود، ولی انفاندیپلوم لوله فالوپ به سرعت اووسیت را احاطه می‌کند. انتقال اووسیت از لوله فالوپ به سمت رحم توسط حرکات جهت‌دار مژک‌ها و همچنین پرستالسیس لوله‌ها صورت می‌گیرد. لقاح به طور طبیعی در لوله فالوپ صورت می‌گیرد، و عموماً اعتقاد بر این است که باروری تخمک بایستی چند ساعت (و نه

ایجاد کلونی - ۱ (CSF-1) به این محرکها پاسخ می‌دهد. مسیرهای پیام‌رسانی فعال‌کننده LIF و فولی استاتین مجموعاً سبب مهار تکثیر و تحریک تمایز اپی‌تلیوم و استرومای اندومتر شده که نتیجه آن ایجاد قابلیت پذیرش رحم برای سلول تخم می‌باشد (Rosario, ۲۰۱۶b). در سطح مادری - جنینی، CSF-1 عملکردهای تعدیل‌کننده ایمنی و پیش‌رگ‌زایی نیز دارد که برای لانه‌گزینی ضروری است (Rahmati, ۲۰۱۵).

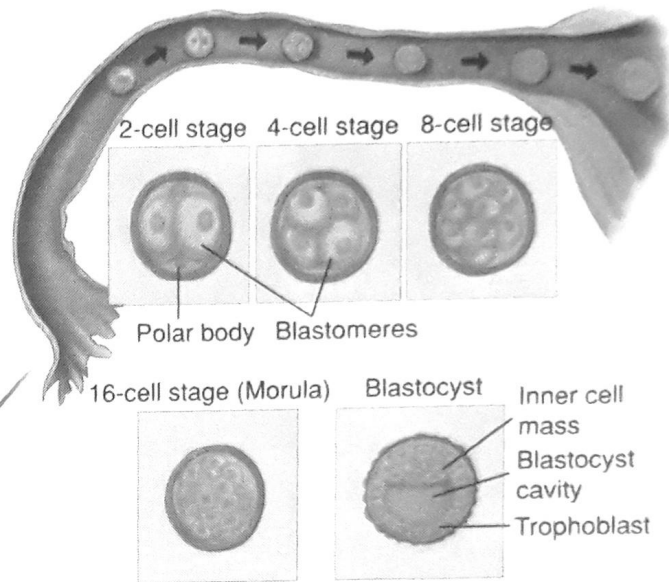
■ لانه‌گزینی

لانه‌گزینی رویان در دیواره رحم، ۶ الی ۷ روز پس از لقاح روی می‌دهد. این فرایند را می‌توان به سه مرحله تقسیم نمود: (۱) تقابل (اتصال اولیه بلاستوسیست به جدار رحم)؛ (۲) چسبیدن (افزایش تماس فیزیکی بین بلاستوسیست و دسیدوا)؛ و (۳) تهاجم (نفوذ و تهاجم سین‌سیشیوتروفوبلاست و سیتوتروفوبلاست‌ها به دسیدوا، یک سوم داخلی میومتر و عروق رحم).

لانه‌گزینی موفق به یک اندومتر پذیرنده نیاز دارد که به خوبی توسط استروژن و پروژسترون مترشحه از جسم زرد آماده شده باشد. پذیرش رحم برای بلاستوسیست، محدود به روزهای ۲۰ تا ۲۴ چرخه تخمدانی - اندومتری می‌باشد. توانایی بلاستوسیست جهت چسبیدن به اپی‌تلیوم، با واسطه گیرنده‌های سطح سلولی در محل لانه‌گزینی ایجاد می‌شود که با گیرنده‌های بلاستوسیست واکنش می‌دهند (Carson, ۲۰۰۲; Lessey, ۲۰۰۲; Lindhard, ۲۰۰۲; Paria, ۲۰۰۲). در صورتی که بلاستوسیست پس از روز ۲۴ چرخه به اندومتر نزدیک شود، امکان چسبیدن آن در اثر ساخت گلیکوپروتئین‌های ضد چسبندگی که مانع از واکنش گیرنده‌ها می‌شوند، کاهش می‌یابد (Navot, ۱۹۹۱).

بلاستوسیست، در زمان واکنش آن با اندومتر از ۱۰۰ تا ۲۵۰ سلول تشکیل شده است. بلاستوسیست اتصال سستی با دسیدوا برقرار می‌کند، روندی که تقابل (apposition) نامیده می‌شود و بیش از همه در دیواره خلفی فوقانی رحم روی می‌دهد. اتصال تروف اکتودرم بلاستوسیست به سطح دسیدوای توسط تقابل و چسبندگی، به نحوی دقیق توسط واکنش‌های پاراکرین بین این دو بافت تنظیم می‌شود.

چسبندگی موفق بلاستوسیست به اندومتر، همچنین نیاز به تغییر در بیان مولکول‌های چسبندگی سلولی (CAMs) دارد. اینتگرین‌ها که یکی از ۴ خانواده مولکول‌های چسبندگی سلولی



تصویر ۵-۷. تقسیم زیگوت و تشکیل بلاستوسیست. دوره مورولا در مرحله ۱۲ تا ۱۶ سلولی شروع شده و با تشکیل بلاستوسیست (که در زمان وجود ۵۰ تا ۶۰ بلاستومر روی می‌دهد) خاتمه می‌یابد. اجسام قطبی که در مرحله دو سلولی نشان داده شده‌اند، سلول‌هایی کوچک و غیرفعال هستند که به زودی تخریب می‌شوند.

تجمع مایع، به اندازه توده مراحل تقسیمی اولیه می‌باشد. در این مرحله، ۸ سلول رویان‌ساز یا شکل دهنده، توسط ۹۹ سلول تروفوبلاستی احاطه می‌شوند. در همین مرحله است که بلاستوسیست در اثر ترشح پروتئین‌های اختصاصی از غدد فاز ترشچی اندومتر، از زونا پلوسیدا آزاد می‌شود (O'Sullivan, ۲۰۰۲).

آزادسازی از زونا پلوسیدا، به سیتوکاین‌ها و هورمون‌های تولید شده توسط بلاستوسیست امکان می‌دهد که مستقیماً بر قابلیت پذیرش اندومتر تأثیر بگذارند (Lindhard, ۲۰۰۲). IL-1α و IL-1β توسط بلاستوسیست ترشح می‌شوند و این سیتوکاین‌ها می‌توانند مستقیماً بر اندومتر اثر بگذارند. همچنین مشخص شده که رویان، گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG) را ترشح می‌کند که ممکن است بر قابلیت پذیرش اندومتر تأثیر بگذارد (Licht, ۲۰۰۱; Lobo, ۲۰۰۱). به نظر می‌رسد که اندومتر پذیرا، با تولید عامل مهارکننده لوسمی (LIF)، فولی استاتین و عامل تحریک

می‌نماید.

پس از تکمیل لانه‌گزینی، تروفوبلاست از (دو مسیر اصلی) تمایز می‌یابد و موجب ایجاد (تروفوبلاست پرزی) و (خارج پرزی) می‌شود. همان‌گونه که در تصویر ۸-۵ مشاهده می‌کنید، هر دو مسیر فوق، موجب ایجاد گروه‌هایی از سلول‌های تروفوبلاست با عملکرد مجزا می‌شوند (Loke, ۱۹۹۵). تروفوبلاست پرزی، موجب ایجاد پرزهای کوریونی جفت می‌شود و عملکرد اصلی آن انتقال اکسیژن و مواد غذایی و سایر ترکیبات بین جنین و مادر می‌باشد. تروفوبلاست خارج پرزی به دسیدوا و میومتر مهاجرت می‌کند و همچنین در عروق مادری نفوذ می‌کند، لذا در تماس با گروه متنوعی از انواع سلول‌های مادری قرار می‌گیرد (Pijnenborg, ۱۹۹۴). بنابراین تروفوبلاست خارج پرزی به صورت تروفوبلاست بینابینی و تروفوبلاست داخل عروقی تقسیم‌بندی می‌شود. تروفوبلاست بینابینی به دسیدوای مادری حمله می‌کند و در نهایت در میومتر نفوذ می‌کند تا سلول‌های غول‌آسای بستر جفتی را بسازد و همچنین شریان‌های مارپیچی مادری را احاطه می‌کند. تروفوبلاست داخل عروقی، در مجرای شریان‌های مارپیچی نفوذ می‌کند (Pijnenborg, ۱۹۸۳). این ساختارها با جزئیات بیشتر در بخش‌های بعدی توضیح داده شده‌اند.

■ تهاجم اولیه تروفوبلاست

پس از ساییدگی خفیف بین سلول‌های اپی‌تلیالی در سطح اندومتر، تروفوبلاست‌های مهاجم به عمق اندومتر نفوذ می‌کنند در نهمین روز تکامل، دیواره بلاستوسیست که رو به حفره رحمی قرار دارد، شامل لایه منفردی از سلول‌های مسطح می‌باشد و تا روز دهم، بلاستوسیست کاملاً در اندومتر مدفون می‌شود (تصویر ۹-۵).

در سمت مقابل، لایه ضخیم‌تر (دو ناحیه) را می‌سازد: (تروفوبلاست‌ها) و توده سلولی داخلی که رویان را می‌سازد (تتها ۷/۵ روز پس از لقاح، توده سلولی داخلی که صفحه رویانی embryonic disc) نامیده می‌شود، به یک صفحه ضخیم از اکتودرم ابتدایی و یک لایه اندودرم زیرین تمایز می‌یابد. تعدادی سلول‌های کوچک بین صفحه رویانی و تروفوبلاست ظاهر می‌شوند و فضایی را محصور می‌کنند که بعدها به حفره آمنیونی تبدیل خواهد شد.

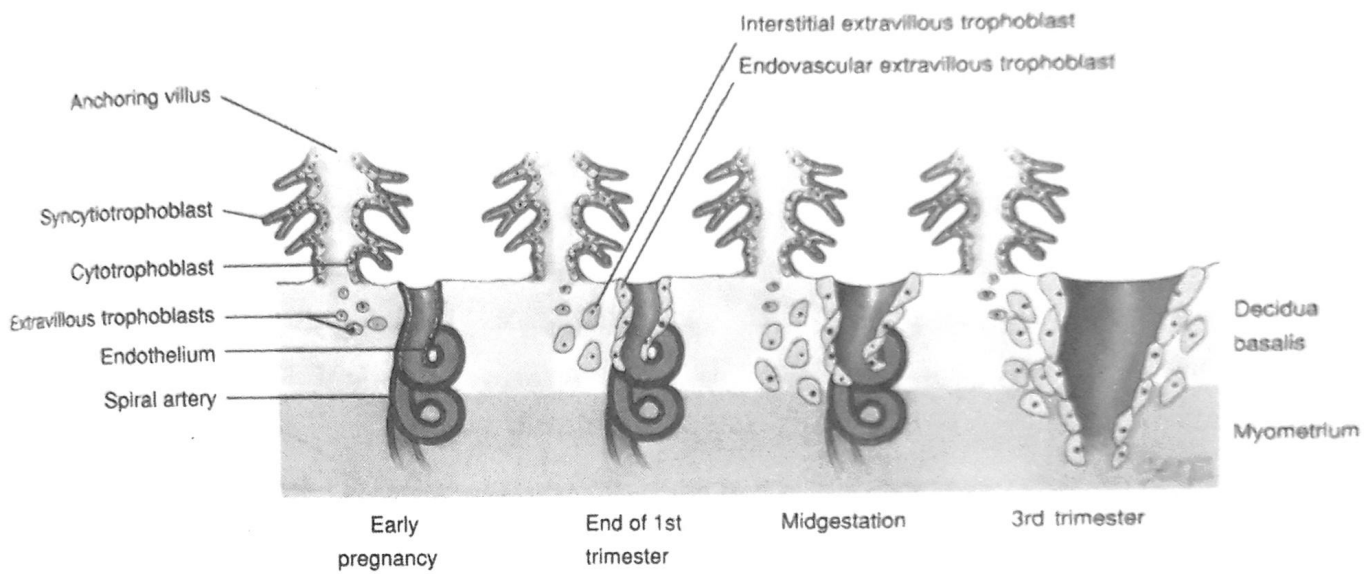
مزانشیم خارج رویانی در ابتدا به صورت سلول‌های منفردی

هستند، گیرنده‌های سطح سلولی می‌باشند که واسطه اتصال سلول‌ها به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی به شمار می‌روند (Lessey, ۲۰۰۲). اینتگرین‌های اندومتر به روش هورمونی تنظیم می‌شوند و مجموعه‌ای اختصاصی از اینتگرین‌ها در جریان لانه‌گزینی بیان می‌گردد (Lessey, ۱۹۹۵). مسدود شدن جایگاه شناسایی اینتگرین‌ها برای اتصال (مانند فیبرونکتین) به مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی، از اتصال بلاستوسیست جلوگیری خواهد کرد (Kaneko, ۲۰۱۳).

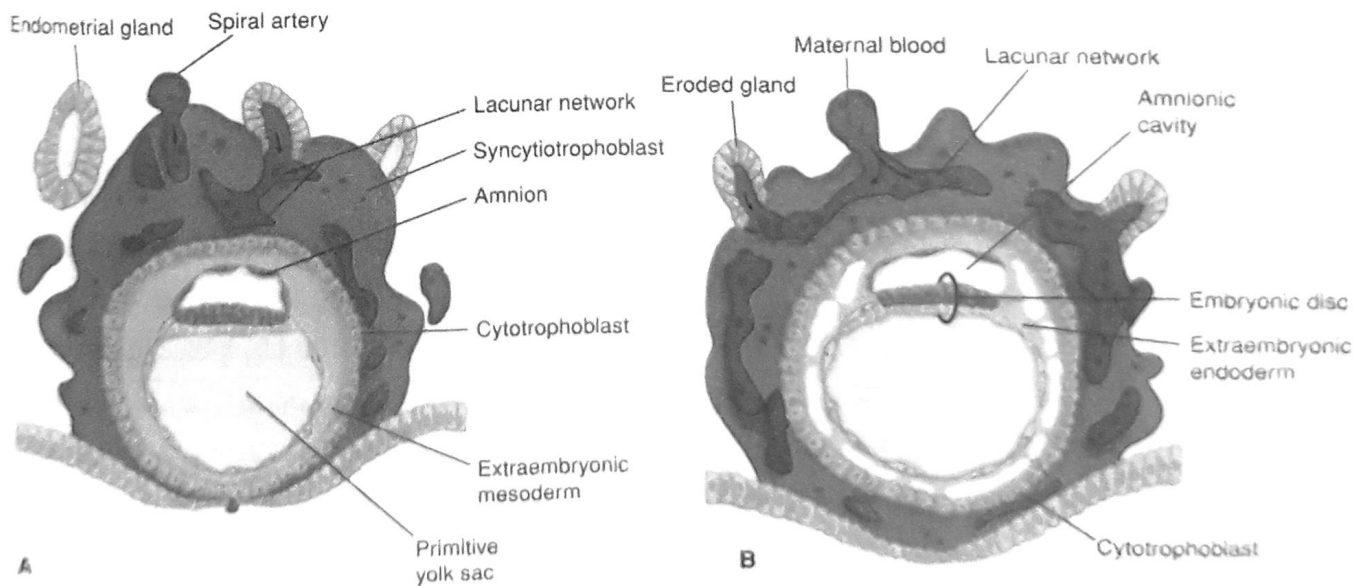
■ تکامل تروفوبلاست

تشکیل جفت انسانی با تروفو اکتودرم آغاز می‌شود؛ که لایه‌ای از سلول‌های تروفوبلاست را ایجاد می‌کند که بلاستوسیست را احاطه می‌کنند. از این زمان تا هنگام ترم، تروفوبلاست نقشی حیاتی در مرز مادری - جنینی ایفا می‌کند. تروفوبلاست نسبت به تمامی اجزای جفتی دیگر، ساختار، عملکرد و الگوی تکاملی متغیرتری دارد. تهاجم آن امکان لانه‌گزینی را فراهم می‌آورد؛ نقش آن در تغذیه محصولات بارداری از نام آن پیداست؛ و عملکرد آن به عنوان یک عضو اندوکرین در بارداری انسانی، جهت سازگاری‌های فیزیولوژیک مادری و حفظ بارداری ضروری است.

تا روز ۸ پس از لقاح، بعد از لانه‌گزینی اولیه، تروفوبلاست به سن‌سی‌شیوم چند هسته‌ای خارجی به نام سن‌سی‌شیوتروفوبلاست ابتدایی و لایه داخلی سلول‌های تک‌هسته‌ای ابتدایی به نام سیتوتروفوبلاست تمایز می‌یابد. سیتوتروفوبلاست‌ها، سلول‌های زایای سن‌سی‌شیوم می‌باشند؛ با رشد سیتوتروفوبلاست‌ها، دیوارهای سلولی آنها از بین رفته و سلول‌ها به هم متصل می‌شوند تا لایه خارجی سن‌سی‌شیوتروفوبلاست را بسازند. هر سیتوتروفوبلاست از یک حاشیه سلول مشخص، یک هسته منفرد و توانایی ساخت DNA و میتوز تشکیل شده است (Arnholdt, ۱۹۹۱). این خصوصیات در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست که عملکرد انتقالی جفت را انجام می‌دهد، وجود ندارد. نامگذاری سن‌سی‌شیوتروفوبلاست بدین خاطر است که این قسمت هیچ سلول منفردی ندارد. در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، سیتوپلاسم بی‌شکل است، حاشیه‌های سلولی ندارد، هسته‌ها متعدد بوده و اندازه و شکل متنوعی دارند، و تنها دارای یک پوشش سن‌سیشیال پیوسته می‌باشند. این ساختار بندی، انتقال از طریق سن‌سی‌شیوتروفوبلاست را تسهیل



تصویر ۵-۸. تروفوبلاست‌های خارج پرزی در خارج از پرزها یافت می‌شوند. این سلول‌ها را می‌توان به دو دسته داخل عروقی و بینابینی تقسیم نمود. طی بارداری، تروفوبلاست‌های داخل عروقی به شریان‌های مارپیچی حمله نموده و شکل آنها را تغییر می‌دهند و بدین وسیله موجب ایجاد یک گردش خون کم مقاومت می‌شوند که مشخصه جفت است. تروفوبلاست‌های بینابینی به دسیدوا حمله کرده و شریان‌های مارپیچی را احاطه می‌کنند.



تصویر ۵-۹. نساویری از برش‌های برداشته شده از بلاستوسیت‌های لانه‌گزینی کرده. تصویر A ۱۰ روز و تصویر B ۱۲ روز پس از لقاح را نشان می‌دهد. این مرحله تکاملی، با ارتباط متقابل لاکونا‌های پر شده با خون مادری مشخص می‌شود. در تصویر B توجه کنید که حفرات ایجاد شده در مزودرم خارج رویانی. موجب شکل‌گیری اوایل سلوم خارج رویانی می‌شود. همچنین توجه کنید که سلول‌های اندودرمی خارج رویانی شروع به پدیدار شدن در داخل کیسه زرده ابتدایی نموده‌اند.

خونی جنینی شروع به کار می‌نمایند و جریان خون جفتی برقرار می‌شود. زمانی که عروق خونی رویان به عروق خونی کوریونی متصل می‌شوند، جریان خون جنینی - جفتی کامل می‌شود. در تعدادی از پرزها، فقدان جریان خون موجب شکست رگ‌سازی می‌شود. این پرزها را در حالت طبیعی نیز می‌توان مشاهده نمود، اما تشدید چشمگیر این روند، مشخصه تشکیل مول هیدانتیدیفرم است (تصویر ۱-۲۰).

پرزها از یک لایه خارجی شامل سن‌سی‌شیوم و یک لایه داخلی شامل سیتوتروفوبلاست‌ها (که سلول‌های لانگ‌هانس^۱ نیز نامیده می‌شوند) تشکیل می‌شود. تکثیر سیتوتروفوبلاست‌ها در رأس پرزها، موجب ایجاد ستون‌های سلولی تروفوبلاستی سازنده پرزهای لنگری می‌شود. این ساختارها مورد حمله مزانشیم جنینی قرار نمی‌گیرند، ولی اتصال محکمی با دسیدوا در صفحه قاعده‌ای برقرار می‌کنند. لذا، قاعده فضای بین پرزی (سطحی که رو به مادر قرار دارد) از سیتوتروفوبلاست‌های برگرفته از ستون‌های سلولی، سن‌سی‌شیوم پوشاننده پوسته تروفوبلاستی، و دسیدوای صفحه قاعده‌ای مادری تشکیل شده است. قاعده صفحه کوریونی، سقف فضای بین پرزی را می‌سازد و از دو لایه تروفوبلاست در خارج و مزودرم فیبری در داخل تشکیل شده است. صفحه کوریونی «قطعی» در حدود هفته ۸-۱۰، با اتصال مزانشیم صفحه کوریونی اولیه و مزانشیم آمیونی به یکدیگر تشکیل می‌شود. این شکل‌گیری با گسترش کیسه آمیونی، کامل می‌شود؛ کیسه آمیونی ساقه همبندی و آلانتوئیس را احاطه کرده و به آنها می‌پیوندد و بندناف را تشکیل می‌دهد (Kaufmann, ۱۹۹۲).

مطالعات Wislocki و Dempsey (۱۹۵۵)، با میکروسکوپ الکترونی، امکان تفسیر ساختارهای ظریف جفتی را فراهم ساخته است. پرزهای ریز (Microvilli) برجسته‌ای بر روی سطح سن‌سی‌شیال وجود دارند، که با حاشیه «مسواکی» توصیف شده توسط میکروسکوپ نوری مطابقت دارند. واکوئل‌ها و وزیکول‌های پینوسیتیک همراه، مربوط به عملکردهای جذب و ترشحی جفت می‌باشند. پرزهای ریز، موجب افزایش سطحی می‌شوند که در تماس مستقیم با خون مادری قرار دارد. این تماس بین سطح تروفوبلاستی و خون مادری، مشخصه خاص جفت نوع هموکوریال می‌باشد. (تصویر ۱۰-۵)

در درون حفره بلاستوسیست پدیدار می‌شود. سپس این حفره کاملاً توسط این مزودرم پوشیده می‌شود، فضاها تشکیل می‌شوند و سپس داخل مزودرم خارج جنینی متصل می‌شوند تا حفره کوریونی (سلوم خارج جنینی) تشکیل شود. کوریون از تروفوبلاست‌ها و مزانشیم تشکیل می‌گردد. برخی از سلول‌های مزانشیمی در نهایت متراکم شده و ساقه بدن (body stalk) را می‌سازند که رویان را به کوریون تغذیه کننده متصل ساخته و بعدها به بند ناف تبدیل می‌شود. ساقه بدن را می‌توان در مراحل اولیه، در انتهای دُمی صفحه رویانی مشاهده نمود (تصویر ۳-۷).

با بزرگ شدن رویان، بافت مادری بیشتری (دسیدوای قاعده‌ای) مورد تهاجم سن‌سی‌شیوتروفوبلاست قرار می‌گیرد. حدود ۱۲ روز پس از لقاح، سیستمی از کانال‌های مرتبط به نام لاکونا‌های تروفوبلاستی در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، ایجاد می‌شود. پس از تهاجم به دیواره مویرگ‌های دسیدوایی سطحی، لاکوناها با خون مادری پر می‌شوند. در همان زمان، واکنش دسیدوایی در استرومای اطراف تشدید می‌شود که این واکنش با بزرگ شدن سلول‌های استرومایی دسیدوا و افزایش ذخیره گلیکوژن مشخص می‌شود.

■ پرزهای کوریونی

با تهاجم بلاستوسیست به عمق دسیدوا، سیتوتروفوبلاست خارج پرزی موجب ایجاد پرزهای ابتدایی توپر می‌شود. این پرزها شامل هسته‌ای از سیتوتروفوبلاست هستند که توسط سن‌سی‌شیوتروفوبلاست پوشیده شده است. اینها از جوانه‌های سیتوتروفوبلاستی که قبل از روز ۱۲ پس از لقاح به درون سن‌سی‌شیوم ابتدایی برآمده می‌شوند، منشأ گرفته‌اند. با اتصال لاکوناها به یکدیگر، مارپیچ پیچیده‌ای شکل می‌گیرد که توسط این ستون‌های سیتوتروفوبلاستی تقسیم‌بندی می‌شود. کانال‌های مارپیچی پوشیده از تروفوبلاست و ستون‌های سلولی توپر، به ترتیب فضای بین پرزی و ساقه‌های پرزی اولیه را می‌سازند.

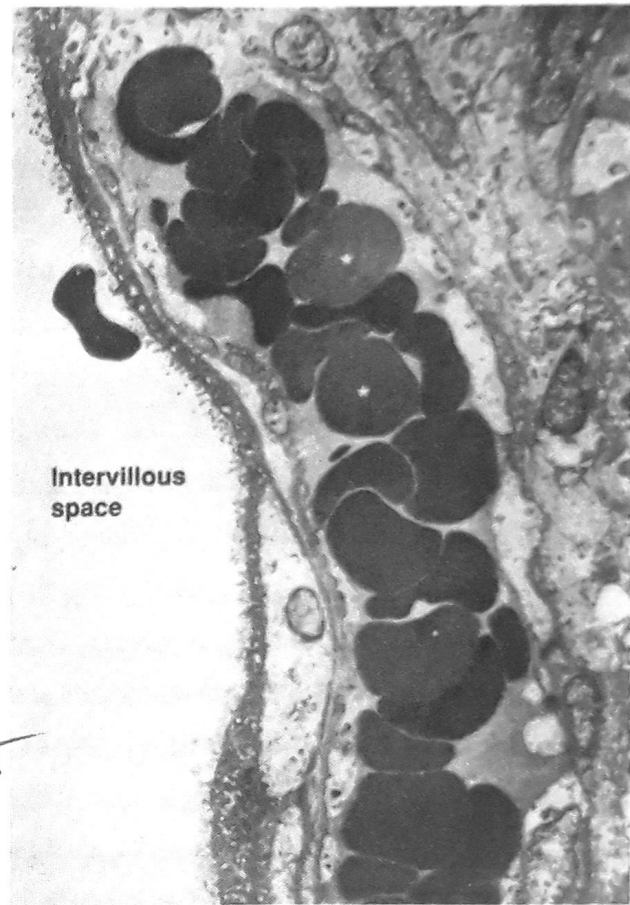
حدود ۱۲ روز پس از لقاح طناب‌های مزانشیمی که از مزودرم خارج رویانی مشتق شده‌اند، به ستون‌های تروفوبلاستی توپر حمله کرده و پرزهای ثانویه را می‌سازند. پس از ساخت عروق در طناب‌های مزانشیمی پرزها، آنها را پرزهای ثالثیه (tertiary) می‌نامند. سینوس‌های وریدی مادری، در اوایل روند لانه‌گزینی دارای مجرای می‌شوند، ولی تا ۱۵ روز پس از لقاح، خون شریانی مادر به فضای بین پرزی وارد نمی‌شود. مع‌هذا، تا روز ۱۷، عروق

کورین در سمت حفره اندومتر محدود می‌شود و در نتیجه پرزهایی که در تماس با دسیدوای کپسولی هستند، دچار توقف رشد و دژنراسیون می‌شوند. این بخش از کورین به غشای جنینی فاقد عروق تبدیل می‌شود که در تماس با دسیدوای جداری قرار دارد و کورین صاف (chorion laeve) نامیده می‌شود. این کورین صاف از سیتوتروفوبلاست‌ها و مزانشیم مزودرمی جنینی تشکیل شده است.

تا نزدیک به پایان ماه سوم، کورین صاف توسط حفره خارج سلومی از آمنیون جدا می‌شود. از این پس، آمنیون و کورین در تماس نزدیک با یکدیگر قرار می‌گیرند تا یک آمنیوکورین فاقد عروق تشکیل دهند. این دو ساختار مناطق مهمی برای انتقال مولکولی و فعالیت متابولیک به شمار می‌روند. به علاوه، آنها یکی از شاخه‌های پاراکرین مهم را در سیستم ارتباطی جنینی - مادری تشکیل می‌دهند.

■ تنظیم‌کننده‌های تهاجم تروفوبلاست

لانه‌گزینی و دسیدوایی شدن اندومتر جمعیت واحدی از سلول‌های ایمنی مادر را فعال می‌کند که به داخل رحم ارتشاح می‌کنند و عملکرد اصلی در تهاجم تروفوبلاست، رگ‌زایی، تغییر شکل شریان‌های ماریچی و تحمل مادری به آلوانتی‌ژن‌های جنینی دارد. سلول‌های کشنده طبیعی دسیدوایی (dNK) طی نیمه اول بارداری در دسیدوا تجمع می‌یابند و ۷۰ درصد لکوسیت‌های دسیدوایی را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها در تماس مستقیم با تروفوبلاست‌ها قرار دارند. برخلاف سلول‌های dNK در خون محیطی، این سلول‌ها، فاقد فعالیت‌های سیتوتوکسیک هستند. آنها سیتوکین‌ها و فاکتورهای رگ‌زایی خاصی را تولید می‌کنند تا تهاجم تروفوبلاست‌های جنینی را تنظیم کرده و سبب تغییر شکل شریان ماریچی گردند (۲۰۰۶، Hanna). این خصوصیات به همراه سایر خصوصیات منحصر به فرد، وجه تمایز سلول‌های dNK از سلول‌های کشنده طبیعی خونی و آن دسته از سلول‌های کشنده طبیعی هستند که پیش از بارداری در اندومتر مشاهده می‌شوند (Fu، ۲۰۱۳؛ Winger، ۲۰۱۳). سلول‌های NK دسیدوایی، اینترلوکین ۸ و پروتئین ۱۰ القاشونده توسط اینترفرون را بیان می‌کنند؛ این عوامل به گیرنده‌های موجود بر سطح سلول‌های تروفوبلاست مهاجم متصل شده و آنها را تحریک می‌کنند که به شریان‌های ماریچی دسیدوا حمله نمایند. سلول‌های dNK فاکتورهای پیش‌رگ‌ساز



تصویر ۵-۱۰. تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک پرز جفتی انسان در زمان ترم. یک مویرگ پرزی، که پر از گلبول‌های قرمز (ستاره‌ها) است، در تماس نزدیک با حاشیه ریزپرزها قرار دارد.

جفت و کورین

■ تشکیل کورین در دسیدوا

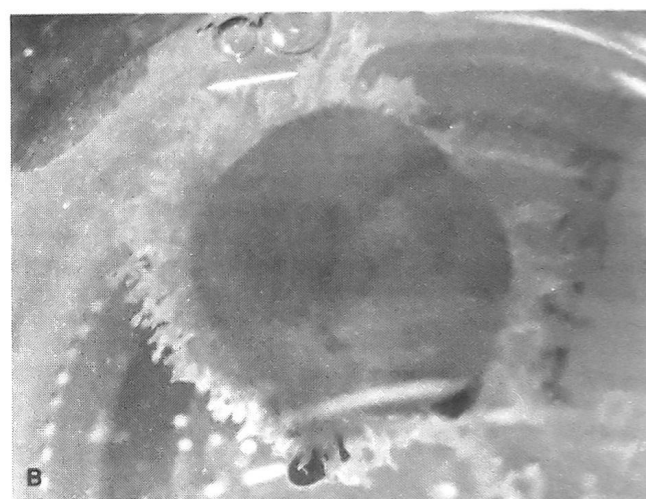
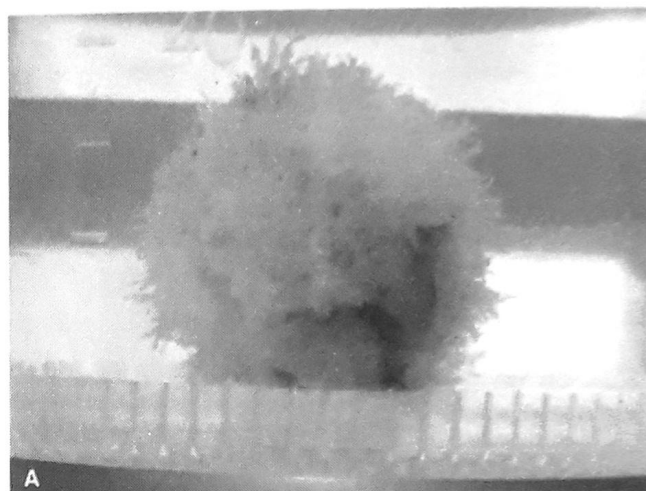
در اوایل بارداری، پرزها بر روی تمامی سطح غشای کوریونی پراکنده هستند (تصویر ۵-۱۱). طی رشد و گسترش بلاستوسیت و تروفوبلاست‌های اطراف آن به درون دسیدوا، یک قطب از این توده به سمت حفره اندومتري (به سمت خارج) گسترش می‌یابد. قطب مقابل، جفت را از تروفوبلاست‌های پرزی و سیتوتروفوبلاست‌های لنگری می‌سازد. پرزهای کوریونی که در تماس با دسیدوای قاعده‌ای قرار دارند، شروع به تکثیر می‌نمایند تا بخش جنینی جفت یعنی کورین پرزدار (chorion frondosum) یا کورین برگ‌دار (leafy chorion) را بسازند. در طی ادامه رشد بافت‌های رویانی و خارج رویانی، خون‌رسانی

درصد لکوسیت‌ها را در سه ماهه اول تشکیل می‌دهند و فنوتیپ تنظیم‌کننده ایمنی - M2 را فرامی‌خوانند (Williams, ۲۰۰۹). به یاد داشته باشید که ماکروفاژهای M1 پیش التهابی هستند و ماکروفاژهای M2 به پاسخ‌های پیش التهابی پاسخ داده و ترمیم بافت را سبب می‌شوند. علاوه بر نقش در رگ‌زایی و تغییر شکل شریان ماریپچی، سلول‌های dNK، فاگوسیتوز دبری‌های سلولی را برعهده دارند (Faas, ۲۰۱۷). همزمان با نقش اصلی سلول‌های مادری dNK و ماکروفاژها، زیر گروه‌های سلول T به تحمل در برابر جنین آلونژنیک کمک می‌کنند. سلول‌های T تنظیم‌کننده (Tregs) برای پیشبرد تحمل ایمنی ضروری هستند. سایر زیرگروه‌های سلول T مثل Th1, Th2, و Th17 نیز حضور دارند گرچه عملکرد آنها شدیداً تنظیم شده است (۲۰۱۴, Ruocco).

■ تهاجم به اندومتر

سلول‌های تروفوبلاستی خارج پرزی جفت، در سه ماهه اول بسیار مهاجم هستند. این فرآیند، تحت غلظت‌های پایین اکسیژن رخ داده، و آن دسته از عوامل تنظیم‌کننده که تحت شرایط هیپوکسی القا می‌شوند، تا حدی در فعال‌سازی تروفوبلاست‌های مهاجم نقش دارند. (Soares, ۲۰۱۲). قدرت تهاجمی این سلول‌ها ناشی از توانایی آنها جهت ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک فراوان می‌باشد که می‌توانند ماتریکس خارج سلولی اندومتر را تجزیه نموده و هم چنین پروتئینازهای موجود در اندومتر را فعال نمایند. تروفوبلاست‌ها، عامل فعال‌کننده پلاسمینوژن از نوع اوروکیناز را تولید می‌کنند. این فاکتور، پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند که نوعی پروتئاز سرینی با عملکرد وسیع است. پلاسمین می‌تواند پروتئین‌های ماتریکس را تجزیه نموده و متالوپروتئازهای ماتریکس (MMPs) را فعال نماید. یکی از اعضای این خانواده، به نام متالوپروتئاز ماتریکسی - ۹ (MMP-9)، اهمیتی حیاتی در تهاجم تروفوبلاست انسانی دارد. زمان‌بندی و میزان تهاجم تروفوبلاستی، توسط تعاملی متوازن میان عوامل تهاجمی و ضد تهاجمی تنظیم می‌شود.

توانایی نسبی جهت تهاجم به بافت مادری در اوایل بارداری، در مقابل تهاجم محدود مشاهده شده در اواخر بارداری، توسط عوامل تروفوبلاستی و اندومتری اتوکراین و پاراکراین کنترل می‌شود. تروفوبلاست‌ها عامل رشد شبه‌انسولینی II را ترشح می‌کنند که به روش اتوکراین اثر کرده و موجب القای تهاجم به



تصویر ۵-۱۱. نمونه‌های کامل سقط. A. در ابتدا ساک کوریونی تماماً با پرز پوشیده شده است و جنین داخل آن قابل مشاهده نیست. B. با رشد بیشتر، کشش و فشار سبب تحلیل پرزهای کوریونی می‌شود. پرزهای باقیمانده در آینده جفت را تشکیل می‌دهند در حالی که بخش صاف آن کوریون است.

(proangiogenic) نیز تولید می‌کنند که باعث تحریک رشد عروق در دسیدوا می‌گردند؛ از جمله فاکتورهای فوق می‌توان به VEGF و PLGF (فاکتور رشد جفتی) اشاره نمود.

به علاوه، تروفوبلاست‌ها کموکاین‌های خاصی ترشح می‌کنند که سلول‌های dNK را به ناحیه مرزی مادری - جنینی جذب می‌نمایند. بدین ترتیب، هر دو نوع سلول نامبرده، به طور همزمان یکدیگر را جذب می‌کنند. ماکروفاژهای دسیدوایی ۲۰

آنومتر می‌شود، در حالی که سلول‌های دسیدوایی، پروتئین نوع ۴ متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی را ترشح می‌کنند که می‌تواند این چرخه اتوکراین را مهار نماید.

پایین بودن سطوح استرادیول در سه ماهه اول بارداری، برای تهاجم تروفوبلاستی و تغییر شکل شریان‌های ماریچی ضروری است. مطالعات بر روی حیوان‌ها حکایت از آن دارند که افزایش سطح استرادیول در سه ماهه دوم، با کاهش بیان VEGF در تروفوبلاست و گیرنده‌های اختصاصی اینتگرین، سبب سرکوب شدن و محدود شدن این تغییر شکل می‌شود (Bonagura, 2012). تروفوبلاست خارج پرزی پس از تمایز، توانایی بیان گیرنده‌های اینتگرین را به دست می‌آورد و این گیرنده‌ها توانایی شناسایی پروتئین ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن IV، لامینین، و فیبرونکتین را دارند. اتصال این پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی به گیرنده‌های اختصاصی اینتگرین، پیام پیشبرد تمایز و مهاجرت سلول تروفوبلاست را صادر می‌کند. با پیشرفت بارداری، افزایش سطوح استرادیول سبب سرکوب شدن و در نتیجه کنترل میزان تغییر شکل عروق رحمی از طریق تنظیم کاهشی بیان گیرنده اینتگرین و VEGF می‌شود.

■ تهاجم به شریان‌های ماریچی

یکی از شاخص‌ترین جنبه‌های تکامل جفت انسانی، تغییر وسیع عروق مادری توسط سلول‌های تروفوبلاست می‌باشد که این سلول‌ها طبق تعریف، منشأ جنینی دارند. این وقایع در نیمه اول بارداری روی می‌دهند و به علت اهمیت آنها در درک جریان خون رحمی - جفتی، به دقت مورد بررسی قرار می‌گیرند. آنها همچنین در شرایط پاتولوژیکی مانند پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)، و زایمان پره‌ترم اهمیت دارند. تغییرات شریان‌های ماریچی، توسط دو گروه از تروفوبلاست‌های خارج پرزی، شامل تروفوبلاست بینابینی که شریان‌ها را احاطه می‌کند و تروفوبلاست داخل عروقی که در مجرای شریان‌ها ماریچی نفوذ می‌کند، صورت می‌گیرند (تصویر ۵-۸).

تروفوبلاست‌های بینابینی بخش اعظم بستر جفتی را تشکیل می‌دهند و در دسیدوا و میومتر مجاور آن نفوذ می‌کنند. آنها در اطراف شریان‌های ماریچ تجمع می‌یابند و نقش احتمالی آنها آماده‌سازی عروق جهت تسهیل تهاجم توسط تروفوبلاست داخل عروقی می‌باشد.

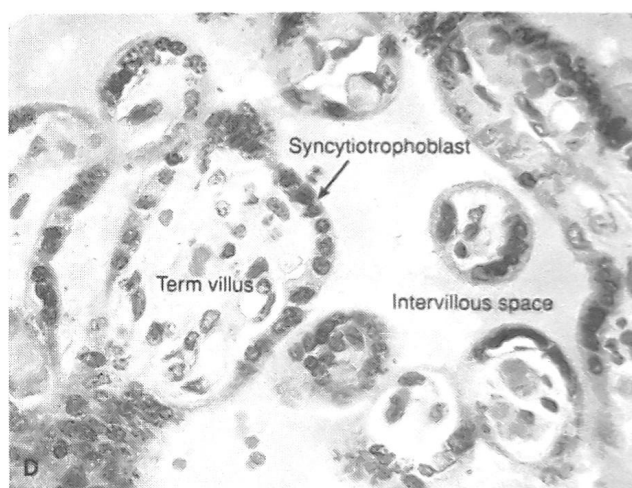
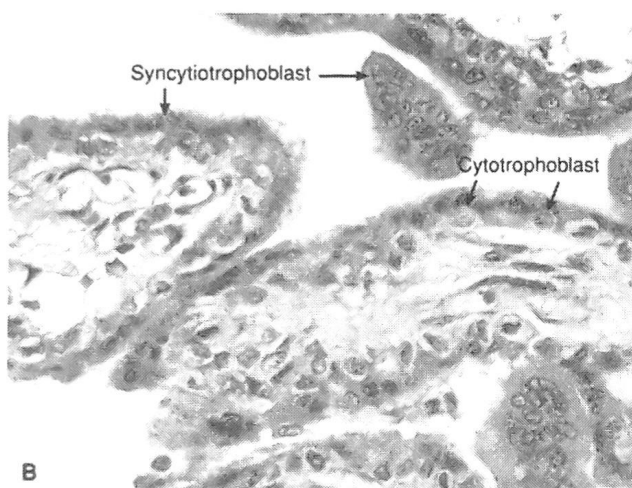
تروفوبلاست داخل عروقی وارد مجرای شریان‌های ماریچی می‌شود و در ابتدا شروع به ایجاد توپ‌های (plug) سلولی می‌نماید. سپس از طریق یک مکانیسم آپوپتوتیک، شروع به تخریب اندوتلیوم عروقی نموده و با تهاجم به لایه میانی عروق (مدیا) و تغییر آن، موجب جایگزینی مواد فیبرینی به جای ماهیچه صاف و بافت همبند این لایه می‌گردد. شریان‌های ماریچی بعدها اندوتلیوم خود را بازسازی می‌نمایند. تروفوبلاست داخل عروقی مهاجم می‌تواند تا چندین سانتی‌متر در طول مجرای رگ حرکت کرده و برخلاف جریان خون شریانی مهاجرت نماید. این تغییرات عروقی، در دسیدوای جداری (که جزو مناطق دسیدوایی جدا شده از سیتوتروفوبلاست‌های مهاجم می‌باشد) دیده نمی‌شوند. نکته قابل توجه این است که تهاجم تروفوبلاست‌ها تنها شریان‌های ماریچی دسیدوایی را درگیر می‌کند و وریدهای دسیدوایی را مورد تهاجم قرار نمی‌دهد.

تکامل عروق رحمی - جفتی در دو موج یا مرحله صورت می‌پذیرد (Ramsey, 1980). موج اول، پیش از هفته ۱۲ پس از لقاح روی می‌دهد و شامل تهاجم و تغییر ساختار شریان‌های ماریچی است که تا مرز بین دسیدوا و میومتر پیش می‌رود. بین هفته‌های ۱۲ تا ۱۶ پس از لقاح، موج دوم روی می‌دهد. این مرحله شامل تهاجم به بخش‌های داخل میومتری شریان‌های ماریچی است. این تهاجم دو مرحله‌ای موجب تبدیل شریان‌های ماریچی عضلانی و تنگ به عروق رحمی - جفتی کم مقاومت و متسع می‌گردد. مکانیسم‌های مولکولی مربوط به این وقایع حیاتی و اهمیت آنها در پاتوژنز پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنینی، توسط چندین نویسنده مورد بررسی قرار گرفته است (Zhang, 2016; Xie, 2016; Pereirade Sousa, 2017).

در حدود یک ماه پس از لقاح، خون مادری به صورت جهش‌های فورانی از شریان‌های ماریچی به درون فضای بین پرزی می‌ریزد. بنابراین خون مادری که از عروق مادر خارج می‌شود، مستقیماً بر روی سن سی‌شیتوتروفوبلاست می‌ریزد.

■ انشعاب پرزها

گروهی از پرزهای کوریون فروندوزوم، از صفحه کوریونی به دسیدوا گسترش می‌یابند و تحت عنوان پرزهای لنگری شناخته می‌شوند. با این حال، اغلب پرزهای کوریونی شاخه‌دار شده و آزادانه در فضای بین پرزی خاتمه می‌یابند. همراه با پیشرفت بارداری، پرزهای ساقه‌ای کوتاه، ضخیم و اولیه، شاخه‌دار



تصویر ۵-۱۲. تصاویر میکروسکوپ الکترونی (A و C) و میکروسکوپ نوری (B، D) از جفت‌های ابتدایی و نهایی انسان، A و B. به انشعاب محدود پرزها در این جفت ابتدایی توجه کنید. C و D. با بلوغ جفت، می‌توان افزایش انشعاب پرزها را مشاهده نمود. در این حالت، مویرگ‌های پرزی به سطح پرزها نزدیک‌تر می‌گردند.

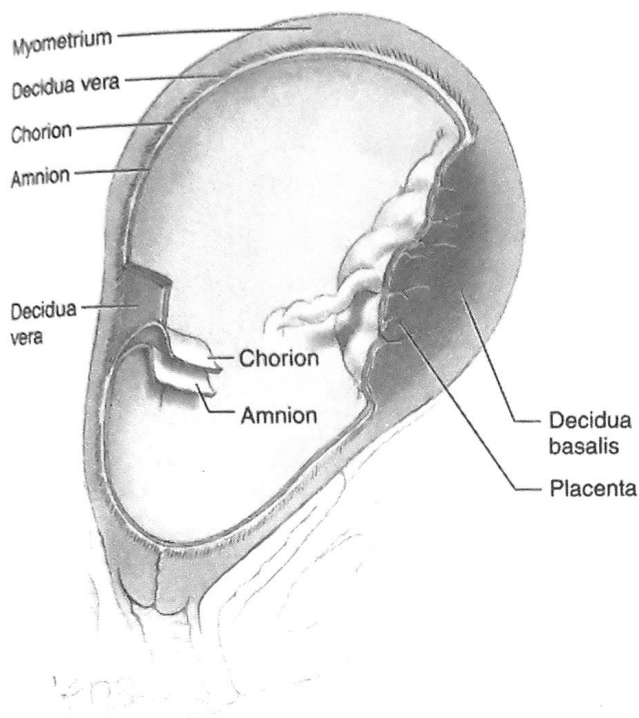
وزن جنین است.

جفت بالغ و شکل‌های مختلف آن به تفصیل در فصل ۶ شرح داده شده‌اند، به طور خلاصه، در سطح مادری، تعدادی نواحی محدب و کمی برآمده به نام لوب وجود دارند که تعداد آنها از ۱۰ تا ۳۸ عدد متغیر است (تصویر ۵-۱۵). این لوب‌ها به طور ناقص توسط شیارهایی با عمق متغیر از یکدیگر جدا می‌شوند؛ این شیارها دیواره‌های جفتی (placental septa) را که از چین‌خوردگی صفحه قاعده‌ای منشأ می‌گیرند، می‌پوشانند. تعداد کلی لوب‌ها در سراسر بارداری ثابت می‌ماند و هر لوب به رشد خود ادامه می‌دهد؛ گرچه سرعت این روند در هفته‌های پایانی کمتر است (Crawford, ۱۹۵۹). این لوب‌ها که به آسانی قابل مشاهده هستند، "کوتیلدون" نیز نامیده شده‌اند؛ هر چند، کاربرد این واژه چندان مناسب نیست. لوبول‌ها و کوتیلدون‌ها، واحدهایی

می‌شوند و به تدریج پرزهای فراوان‌تر، کوچک‌تر و ظریف‌تری را ایجاد می‌نمایند (تصویر ۵-۱۲). هر یک از پرزهای ساقه‌ای اصلی یا تنه‌ای و انشعابات آنها (راموس‌ها)، یک لوبول یا کوتیلدون (cotyledon) جفتی را می‌سازند. هر لوبول توسط یک شاخه تنه‌ای منفرد از شریان کوریونی خون‌رسانی می‌شود؛ همچنین هر لوبول دارای یک ورید منفرد می‌باشد، لذا این لوبول‌ها واحدهای عملکردی در ساختمان جفت را تشکیل می‌دهند.

رشد و بلوغ جفت

در سه ماهه اول، رشد جفت سریع‌تر از رشد جنین است، ولی حدود ۱۷ هفته پس از قاعدگی (از آخرین دوره قاعدگی) وزن جفت و جنین تقریباً برابر است. در زمان ترم، وزن جفت حدوداً $\frac{1}{6}$



تصویر ۵-۱۳. رحم که نشان دهنده جفت و غشاهای آن در محل طبیعی می باشد.

با این حال، سایر تغییرات روی داده در ساختار جفت، در صورتی که بخش قابل توجهی از ناحیه تبدالی را دربر گیرند، ممکن است موجب کاهش کارایی تبدالات جفتی شوند. این تغییرات شامل ضخیم شدن لایه قاعده‌ای تروفوبلاست یا مویرگ‌ها، از بین رفتن برخی عروق جنینی، افزایش استرومای پرزها، و رسوب فیبرین بر روی سطح پرزها می باشد.

■ گردش خون جفتی

از آنجایی که جفت از لحاظ عملکردی موجب نزدیکی زیاد بستر مویرگی جنینی به خون مادری می شود، آناتومی ظاهری آن عمدتاً مربوط به ارتباطات عروقی است. سطح جنینی جفت توسط آمنیون شفاف پوشیده می شود که عروق کوریونی جنین از زیر آن می گذرند. برشی از جفت، شامل لایه‌های آمنیون، کوریون، پرزهای کوریونی و فضاها بین پرزی، صفحه دسیدوایی (قاعده‌ای) و میومتر می باشد (تصاویر ۵-۱۳ و ۵-۱۴).

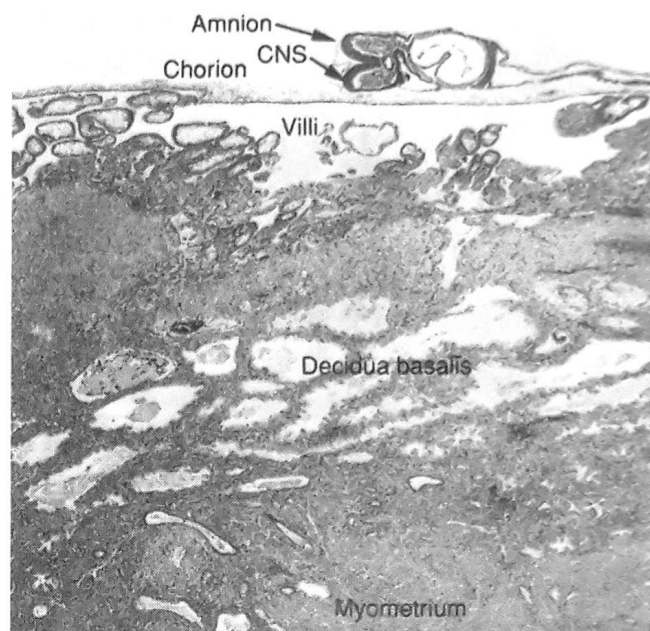
عملکردی هستند که توسط پرزهای اولیه تغذیه می شوند.

با ادامه شاخه دار شدن پرزها و افزایش تعداد و کوچکتر شدن شاخه‌های انتهایی آنها، حجم و غلبه سیتوتروفوبلاست‌ها کاهش می یابد. با نازک شدن سن سی شیوم، عروق جنینی برجسته تر شده و به سطح نزدیک تر می شوند (تصویر ۵-۱۰). همچنین با پیشرفت بارداری، تغییراتی در استرومای پرزها ایجاد می شوند. در جفت‌های اوایل بارداری، سلول‌های در حال انشعاب بافت همبند، توسط ماتریکس بین سلولی شل و فراوانی از یکدیگر جدا شده اند. بعدها، استروما متراکم تر شده و سلول‌ها شکل دوکی پیدا کرده و نزدیک به هم قرار می گیرند.

تغییر دیگری که در استروما دیده می شود، شامل ارتشاح سلول‌های هوفبار (Hofbauer) است که (ماکروفاژهای) جنینی می باشند. این سلول‌ها تقریباً گرد بوده و هسته‌های وزیکولر و اغلب خارج از مرکز، همراه با سیتوپلاسم بسیار گرانولر یا واکوئله دارند. با پیشرفت بارداری، تعداد و میزان بلوغ این سلول‌ها افزایش می یابد، و به نظر می رسد که این سلول‌ها از واسطه‌های مهم محافظتی در سطح تماس بین مادر و جنین باشند. (Johnson, ۲۰۱۲). این ماکروفاژها که فاگوسیت هستند، و ظاهری سرکوبگر ایمنی دارند، می توانند انواع مختلفی از سیتوکاین‌ها را تولید نمایند و قادر به تنظیم پاراکرین عملکرد تروفوبلاست‌ها می باشند (Cervar, Reyes, ۲۰۱۷, ۱۹۹۹). همانطور که در فصل ۶۴ توضیح داده خواهد شد، مطالعات اخیر پیشنهاد می کند ویروس Zika سلول‌های Hofbauer را آلوده کرده و سبب انتقال جنینی می گردد (Simoni, ۲۰۱۷).

برخی تغییرات بافتی که در طی رشد و بلوغ جفت روی می دهند، موجب افزایش قابلیت انتقال و تبادل مواد جهت پاسخگویی به نیازهای رو به افزایش متابولیکی در جنین می گردند. برخی از این تغییرات، شامل کاهش ضخامت سن سی شیوم، کاهش قابل توجه سلول‌های سیتوتروفوبلاست، کاهش استروما، افزایش تعداد مویرگ‌ها، و نزدیک شدن این عروق به سطح سن سی شیوم می باشند. تا هفته ۱۶، پیوستگی آشکار سیتوتروفوبلاست‌ها از بین می رود و در زمان ترم، ممکن است ضخامت موضعی لایه پوشاننده پرزها، به لایه نازکی از سن سی شیوم با کمترین بافت پیوندی کاهش یابد؛ در این بافت پیوندی مویرگ‌های جنینی که دیواره نازکی دارند، در کنار تروفوبلاست‌ها قرار می گیرند و در پرزها غلبه می یابند.

شریان‌های تنه‌ای، شاخه‌های سوراخ‌کننده‌ای از شریان‌های سطحی هستند که از میان صفحه کوریونی می‌گذرند. هر شریان تنه‌ای به یک پرز اصلی و در نتیجه به یک کوتیلدون خون‌رسانی می‌کند. میزان ماهیچه صاف در دیواره عروق کاهش می‌یابد و در حین نفوذ به درون صفحه کوریونی، قطر عروق افزایش می‌یابد. از بین رفتن ماهیچه صاف در طی شاخه‌دار شدن شریان‌های تنه‌ای، ادامه می‌یابد و همین امر در مورد وریدها نیز صادق است. قبل از هفته ۱۰، الگوی جریان انتهایی دیاستولی در شریان نافی، در انتهایی چرخه قلبی جنین وجود ندارد (Fisk, ۱۹۸۸؛ Loquet, ۱۹۸۸). بعد از هفته دهم، جریان خارج دیاستولی پدیدار می‌شود و تا پایان یک حاملگی طبیعی پایدار می‌ماند. از لحاظ بالینی، این جریان‌ها به عنوان نوعی ارزیابی از سلامت جنینی، توسط سونوگرافی داپلر ثبت می‌شوند (فصل ۱۰).



گردش خون مادری

یک مکانیسم مناسب بایستی توضیح دهد که خون چگونه می‌تواند: گردش خون مادری را ترک کند؛ به درون فضایی بی‌شکل که به جای اندوتلیوم مویرگی توسط سن‌سی‌شیتروفوبلاست پوشیده شده است، جریان یابد؛ و بدون ایجاد شانت‌های شبه شریانی - وریدی به وریدهای مادری برگردد. این شانت‌ها مانع از تماس کافی پرزها با خون مادری جهت تبادل مؤثر مواد می‌گردند.

خون مادری از طریق صفحه قاعده‌ای وارد شده و در اثر فشار شریانی مادر، پیش از انتشار به طرفین، به طرف صفحه کوریونی به سمت بالا رانده می‌شود (تصویر ۵-۱۵). پس از خون‌رسانی به سطح ریز پرزی خارجی در پرزهای کوریونی، خون مادری از طریق منافذ وریدی در صفحه قاعده‌ای تخلیه شده و وارد وریدهای رحمی می‌شود. بنابراین، خون مادری به طور تصادفی و بدون وجود کانال‌های مشخصی، از جفت می‌گذرد. تهاجم تروفوبلاستی به شریان‌های ماریچی، موجب ایجاد عروق با مقاومت کم می‌شوند؛ این عروق، می‌توانند با افزایش چشمگیر جریان خون رحمی در طی دوره حاملگی تطابق یابند. به طور کلی شریان‌های ماریچی عمود بر دیواره رحم، ولی وریدها موازی با آن قرار دارند؛ این نحوه قرارگیری موجب تسهیل بسته شدن وریدها در طی انقباض رحمی شده و مانع از خروج خون مادری از فضای بین پرزی می‌شود. تعداد ورودی‌های شریانی به فضای بین پرزی به تدریج در طی تهاجم

تصویر ۵-۱۴. تصویر میکروسکوپی یک بلاستوسیت لانه‌گزینی کرده اولیه. می‌توانید تروفوبلاست‌ها را در حال تهاجم به دسیدوای قاعده‌ای مشاهده نمایید.

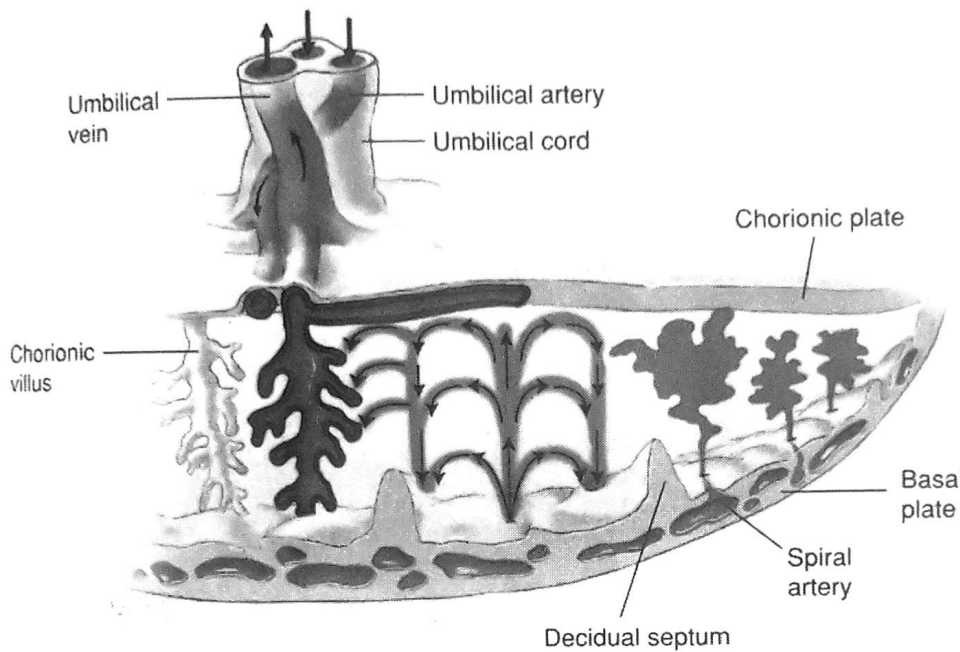
گردش خون جنینی

خون فاقد اکسیژن یا "شبه وریدی" جنینی از طریق دو شریان نافی به جفت می‌رسد. در محلی که بند ناف به جفت می‌پیوندد، عروق نافی شاخه‌های متعددی در زیر آمنیون تشکیل می‌دهند و در داخل پرزهای در حال تقسیم نیز منشعب می‌شوند و نهایتاً در تقسیمات نهایی، شبکه‌های مویرگی را تشکیل می‌دهند. خونی که اکسیژن آن به میزان قابل توجهی بیشتر است، از طریق یک ورید نافی منفرد از جفت به جنین برمی‌گردد.

شاخه‌های عروق نافی که از عرض سطح جنینی جفت در صفحه کوریونی عبور می‌کنند، عروق کوریونی یا عروق سطح جفتی نامیده می‌شوند. این عروق به مواد وازواکتیو پاسخ می‌دهند، ولی از لحاظ آناتومی، ظاهر، خصوصیات بافتی و عملکرد، منحصر به فرد هستند. شریان‌های کوریونی همواره از روی وریدهای کوریونی می‌گذرند. افتراق شریان و ورید کوریونی از یکدیگر، عمدتاً توسط این ارتباط جالب صورت می‌گیرد، ولی افتراق آنها از طریق معیارهای بافتی دشوار است.

تصویر ۵-۱۵. تصویری شماتیک

از برشی از یک جفت کامل در زمان ترم. خون مادری در شیارهای قیفی‌شکل به درون فضای بین‌پرزی جریان یافته و تبادلات با خون جنینی، به محض جریان یافتن خون مادری در اطراف پرزها روی می‌دهند. خون شریانی ورودی، خون وریدی را به درون وریدهای اندومتری می‌راند که در تمامی سطح دسیدوای قاعده‌ای پراکنده هستند. توجه داشته باشید که شریان‌های نافی، خون جنینی فاقد اکسیژن را به جفت برده و ورید نافی، خون اکسیژن‌دار را به جنین باز می‌گرداند. لوب‌های جفتی توسط سپتوم‌های جفتی (دسیدوایی) از یکدیگر جدا شده‌اند.



در دسترس می‌باشد. به همین ترتیب، به کمک سرعت‌سنجی (Velocimetry) با داپلر مشخص شد که سرعت جریان دیاستولی در شریان‌های مارپیچی در طی انقباضات رحمی کاهش می‌یابد. بنابراین عوامل اساسی تنظیم‌کننده جریان خون در فضای بین‌پرزی، شامل فشارخون شریانی، فشار داخل رحمی، الگوی انقباضات رحمی، و عوامل اختصاصی مؤثر بر دیواره شریان‌ها می‌باشند.

■ شکاف در "سد" جفتی

جفت، یکپارچگی کامل گردش خون مادری و جنینی را حفظ نمی‌کند. این مسئله از شواهد متعددی که نشانگر عبور دوطرفه سلول‌ها بین مادر و جنین هستند، استنباط شده است. بهترین مثال بالینی برای این وضعیت، آلوایمونیزاسیون با آنتی‌ژن D اریتروسیته‌ای است که در فصل ۱۵ توضیح داده شده است. ترکیبات سلول جنینی احتمالاً در بسیاری موارد کوچک هستند

سیتوتروفوبلاست کاهش می‌یابد. در زمان ترم حدود ۱۲۰ ورودی مربوط به شریان‌های مارپیچی به فضای بین‌پرزی باز می‌شوند (Brosens, ۱۹۶۳). این خون خروجی، به شکل جریانی فواره‌ای به پرزهای مجاور خون‌رسانی می‌کند (Borell, ۱۹۵۸). پس از هفته ۳۰، یک شبکه وریدی برجسته، دسیدوای قاعده‌ای را از میومتر جدا می‌کند و بنابراین در ایجاد صفحه‌ای شکاف‌دار جهت جداسازی جفتی پس از زایمان مشارکت می‌نماید.

در طی انقباضات رحمی، جریان‌های ورودی و خروجی هر دو کاهش می‌یابند. Bleker و همکاران (۱۹۷۵) از سونوگرافی‌های متوالی در طی زایمان طبیعی استفاده کردند و دریافتند که طول، ضخامت و سطح جفت در طی انقباضات افزایش می‌یابد. آنها این تغییرات را به اتساع فضاهای بین‌پرزی، در اثر اختلال نسبی خروجی وریدی در مقایسه با ورودی شریانی نسبت می‌دهند. بنابراین، اگرچه میزان جریان خون کاهش یافته است، ولی در طی انقباضات حجم بیشتری از خون برای تبادلات

وجود ندارند. این آنتی‌ژن‌ها از نظر ایمنولوژیکی در تمام مراحل بارداری خنثی هستند (Weetman, ۱۹۹۹). سیتو تروفوبلاست‌های خارج پرزی مهاجم مولکول‌های MHC کلاس I را بیان می‌کنند. بنابراین، توانایی این سلول‌ها برای فرار از رد پیوند در مطالعات قابل توجه است.

Moffett-King (۲۰۰۲) بیان کرد که لانه‌گزینی طبیعی بستگی به تهاجم کنترل شده تروفوبلاست به اندومتر - دسیدوای مادر و شریان‌های ماریچی دارد. تهاجم تروفوبلاستی بایستی عمقی کافی جهت رشد و تکامل طبیعی جنین داشته باشد و لذا باید مکانیسمی جهت تنظیم عمق تهاجم تروفوبلاستی وجود داشته باشد. وی بیان نمود که سلول‌های کشنده طبیعی (dNK) و بیان منحصر به فرد سه ژن اختصاصی HLA کلاس I در سیتوتروفوبلاست‌های خارج پرزی، به صورت توأمان، امکان تهاجم تروفوبلاستی را فراهم آورده و در نهایت سبب محدودیت آن می‌گردد.

آنتی‌ژن‌های کلاس I در سیتوتروفوبلاست‌های خارج پرزی، مسئول بروز مولکول‌های کلاسیک HLA-C و غیرکلاسیک کلاس Ib از HLA-E و HLA-G می‌باشند. HLA-G تنها در انسان‌ها بیان می‌شود و توزیع بافتی بسیار محدودی دارد. HLA-G در سیتوتروفوبلاست‌های خارج پرزی مجاور بافت‌های مادری بیان می‌شود. علاوه بر آن، مطالعه‌ای که بر روی رویان‌های مورد استفاده در باروری مصنوعی (آزمایشگاهی) انجام یافته، نشان داد که بارداری در هیچ یک از رویان‌هایی که فرم محلول HLA-G را تولید نکرده‌اند، روی نمی‌دهد (Fuzzi, ۲۰۰۲). این امر ممکن است ناشی از این باشد که HLA-G عدم تطابق آنتی‌ژنی بین مادر و جنین را مجاز می‌شمارد (LeBouteiller, ۱۹۹۹). HLA-G در محافظت تروفوبلاست‌های خارج پرزی از رد شدن ایمونولوژیکی نیز نقش دارند که از طریق تنظیم عملکردهای dNK صورت می‌پذیرد (Apps, ۲۰۱۱; Rajagopalan, ۲۰۱۲). سرانجام اینکه، Goldman-Wohl و همکاران (۲۰۰۰) شواهدی مبنی بر بیان غیرطبیعی HLA-G در تروفوبلاست‌های خارج پرزی در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی یافته‌اند.

سلول‌های ایمنی دسیدوایی

سلول‌های کشنده طبیعی، اکثریت غالب لکوسیت‌های موجود در اندومتر را در اواسط فاز لوتئال اندومتر و در سه ماهه اول بارداری

گرچه بندرت جنین در تماس با گردش خون مادر قرار می‌گیرد. آنچه مسلم است این است که سلول‌های جنینی می‌توانند در جریان بارداری، وارد بدن مادر گردند؛ این سلول‌ها ممکن است ده‌ها سال بعد شناسایی شوند. لنفوسیت‌های جنینی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی $CD34^+$ و سلول‌های اندوتلیال تشکیل‌دهنده کلنی در خون یا عروق رحمی یا مغز استخوان مادر مقیم می‌گردند (Nguyen, ۲۰۰۶; Piper, ۲۰۰۷; Sipos, ۲۰۱۳). مقیم‌شدن سلول‌های بنیادی جنین در بدن مادر (که اصطلاحاً میکروشیمرسم (microchimerism) خوانده می‌شود) ممکن است بالاتر بودن نسبت بروز بیماری‌های خودایمنی در زنان را نیز توجیه نماید (Greer, ۲۰۱۱; Stevens, ۲۰۰۶). همان‌گونه که در فصل ۵۹ عنوان خواهد شد، این وضعیت با بروز تیروئیدیت لنفوسیتیک، اسکلرودرمی و لوپوس اریتماتوی سیستمیک در ارتباط است.

■ مرز مشترک جنینی - مادری

بقای پیوند جنینی نیمه آلورنی نیازمند واکنش‌های پیچیده بین تروفوبلاست‌های جنین و سلول‌های ایمنی دسیدوای مادر می‌باشد. رابط مادری جنینی از نظر ایمنولوژیکی خنثی نیست، بلکه، ترکیبی از برهم‌کنش‌های فعالی است که اجازه لانه‌گزینی و تکامل مناسب را به جفت می‌دهد و تحمل ایمنی مناسب برای جنین فراهم می‌کند. علیرغم این، سیستم ایمنی عملکردی می‌بایست برای حفاظت از مادر حفظ شود.

ایمنی‌زایی تروفوبلاست‌ها

سلول‌های تروفوبلاست تنها سلول مشتق از جنین هستند که در تماس مستقیم با بافت‌ها و خون مادر قرار می‌گیرند. سن‌سیشیو تروفوبلاست جنینی فاکتورهای متعددی را ساخته و ترشح می‌کند که پاسخ‌های ایمنی سلول‌های مادر را در محل لانه‌گزینی و به صورت سیستمیک تنظیم می‌کند.

آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLAs) همتای انسانی مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) هستند (Hunt, ۱۹۹۲). ۱۷ ژن HLA کلاس I وجود دارند که شامل سه ژن کلاسیک می‌باشند، A-HLA، B و C که آنتی‌ژن‌های پیوندی کلاس I اصلی (Ia) را کدبندی می‌کنند. سه ژن کلاس I دیگر شامل HLA-E، F و G آنتی‌ژن‌های HLA کلاس Ib را کد می‌کنند. آنتی‌ژن‌های MHC کلاس I و II در تروفوبلاست‌های پرزی

آمنیون

در زمان ترم، آمنیون پرده‌ای سفت و سخت و در عین حال انعطاف‌پذیر است. این پرده، داخلی‌ترین غشای بدون عروق جنینی است و در تماس با مایع آمنیونی قرار دارد. این ساختار فاقد عروق، نقشی بی‌نهایت مهم در بارداری انسان بر عهده دارد. آمنیون، بافتی است که تقریباً تمامی نیروی کششی پرده‌های جنینی را تأمین می‌نماید. بنابراین، مقاومت آن در برابر پارگی، اهمیتی حیاتی جهت بارداری موفق دارد. در حقیقت، پاره‌شدن زودرس پرده‌های جنینی، علت اصلی زایمان پره‌ترم است (فصل ۴۲).

Bourne (۱۹۶۲) پنج لایه جداگانه از بافت آمنیون را توصیف نمود. سطح داخلی که در تماس با مایع آمنیونی است، شامل لایه‌ای منفرد و یکنواخت از سلول‌های اپی‌تلیال مکعبی است (تصویر ۵-۱۶). این اپی‌تلیوم به طور محکم به یک غشای پایه مجزا چسبیده است که به لایه فشرده فاقد سلولی متصل است؛ این لایه فشرده عمدتاً از کلاژن‌های بینابینی تشکیل شده است. در سمت خارجی لایه فشرده، ردیفی از سلول‌های مزانشیمی شبه فیروبلاست وجود دارد که در زمان ترم به نحو گسترده‌ای پراکنده می‌شوند. همچنین ماکروفاژهای جنینی اندکی در آمنیون یافت می‌شوند. خارجی‌ترین لایه آمنیون، ناحیه (سفنجی است) که نسبتاً فاقد سلول بوده و در تماس با دومین پرده جنینی به نام کوریون صاف قرار دارد. آمنیون انسانی فاقد سلول‌های ماهیچه صاف، اعصاب، عروق لنفاوی، و مهمتر از همه عروق خونی می‌باشد.

تکامل آمنیون

در اوایل روند لانه‌گزینی، فضایی بین توده سلولی رویانی و تروفوبلاست‌های مجاور آن ایجاد می‌شود (تصویر ۵-۹). سلول‌های کوچکی که داخلی‌ترین سطح تروفوبلاست‌ها را می‌پوشانند، سلول‌های آمیئوژنیک نامیده شده‌اند و پیش‌سازهای اپی‌تلیوم آمنیونی محسوب می‌شوند. آمنیون انسان، نخستین بار در روز هفتم یا هشتم تکامل رویان قابل تشخیص است. در ابتدا، وزیکول کوچکی ایجاد می‌شود و سپس به کیسه کوچکی تبدیل می‌شود که سطح خلفی رویان را می‌پوشاند. با بزرگ‌شدن آمنیون، این کیسه، به تدریج رویان در حال رشد را در بر می‌گیرد و رویان به درون این حفره پرولاپس پیدا می‌کند (Benirschke).

در دسیدوا تشکیل می‌دهند (Johnson, ۱۹۹۹). اما تا پایان بارداری، تعداد نسبتاً کمی سلول‌های dNK در دسیدوا وجود دارد. در دسیدوای سه ماهه اول، سلول‌های dNK، در مجاورت تروفوبلاست‌های خارج پرزی قرار می‌گیرند و در آنجا ظاهراً برای تنظیم تهاجم به کار گرفته می‌شوند. این dNKها، فنوتیپی متمایز به صورت تراکم سطحی بالای CD56 یا مولکول چسبندگی سلول عصبی دارند (Moffett-King, ۲۰۰۲؛ Manaster, ۲۰۰۸). ارتشاح dNKها، در اثر پروژسترون و تولید IL-15 و پرولاکتین دسیدوایی توسط سلول‌های استرومایی افزایش می‌یابد (Dunn, ۲۰۰۲؛ Gubbay, ۲۰۰۲). اگرچه سلول‌های dNK ظرفیت سیتوتوکسیتی دارند، ولی بر علیه تروفوبلاست‌های جفتی سیتوتوکسیک نیستند. توانایی سیتوتوکسیک آنها علائم کلیدی مولکولی ناشی از ماکروفاژهای دسیدوایی مهار می‌شود. به‌علاوه، بروز مولکول‌های HLA خاص جلوی کشته شدن dNK را می‌گیرد. همچنین، سلول‌های dNK برای محدود کردن تهاجم تروفوبلاست جهت محافظت از مادر عمل می‌کنند.

از دیگر انواع سلول‌ها، ماکروفاژهای دسیدوایی هستند که از ماکروفاژهای M2 ضدالتهابی یا M1 پیش‌التهابی متمایز می‌باشند. ماکروفاژهای دسیدوایی گیرنده کمپلمان CD11c را در سطوح بالا یا پایین بروز می‌دهند: CD11cLO و CD11cHI. این سلول‌ها برای تنظیم پاسخ‌های سلول T سازگار عمل می‌کنند؛ و سیتوکین‌های ضدالتهابی مثل IL-10 را تولید می‌کنند تا تحمل جنینی و مهار پاسخ‌های ایمنی مضر را تضمین نمایند. سلول‌های دندرتیک سلول‌هایی هستند که آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند. آنها نقش مهمی در تکامل اندومتر پذیرنده برای لانه‌گزینی دارند.

سلول‌های T مادری به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی تطبیقی، بعد از برخورد با آنتی‌ژن‌های خاصی تعداد و عملکرد آنها افزایش پیدا می‌کند. این سلول‌ها متعاقباً توانایی پاسخ سریع به همان آنتی‌ژن را در مواجهه بعدی حفظ می‌کنند. جمعیت‌های خاصی از سلول‌های Treg باقی مانده و در برابر پاسخ‌های ایمنی ناهجا محافظت می‌کنند. طی بارداری، افزایش سیستمیک جمعیت‌های سلول مادری Treg رخ می‌دهد. این سلول‌ها، سلول‌های FOXP3+ با ویژگی‌های جنینی مشخص هستند. سرکوب‌کننده ایمنی می‌باشند و در تحمل جنینی نقش ایفا می‌کنند.

■ هیستورژنز سلول آمنیون

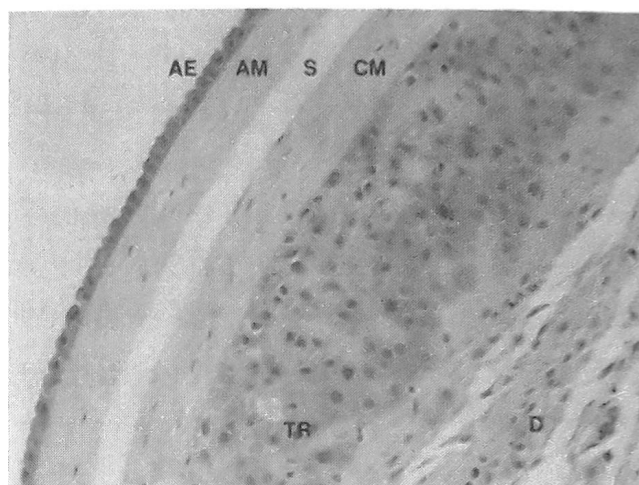
سلول‌های اپی‌تلیالی آمنیون، از اکتودرم جنینی در صفحه رویانی مشتق شده‌اند و حاصل تجزیه لایه‌های تروفوبلاست‌ها نمی‌باشند. این مسئله، از لحاظ رویان‌شناسی و عملکردی اهمیت فراوانی دارد. به عنوان مثال، بیان ژن HLA کلاس I در آمنیون بیشتر به بیان آن در سلول‌های رویان (بیش از تروفوبلاست‌ها) شباهت دارد.

در نقطه مقابل، لایه‌ای از سلول‌های شبه فیبروبلاست (مزانشیمی) وجود دارند که احتمالاً از مزودرم رویانی مشتق شده‌اند. در اوایل رویان‌سازی در انسان، سلول‌های مزانشیمی آمنیون درست در مجاورت سطح قاعده‌ای اپی‌تلیوم آمنیون قرار می‌گیرند. در این زمان، سطح آمنیون یک ساختمان دو لایه سلولی است که تعداد سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمی آن تقریباً مساوی هستند. همزمان با رشد و تکامل، کلاژن‌های بینابینی بین این دو لایه سلولی رسوب می‌کنند. این امر موجب آغاز تشکیل لایه فشرده آمنیون می‌شود که دو لایه سلول‌های آمنیون را کاملاً از هم تفکیک می‌نماید.

همچنان که کیسه آمنیونی گسترش یافته کاهش پیشرونده تراکم سلول‌های مزانشیمی روی می‌دهد. این سلول‌ها به جدا شدن از یکدیگر ادامه داده و طی این روند به طور پراکنده توزیع می‌شوند. در اوایل بارداری، سلول‌های اپی‌تلیالی آمنیون با سرعتی بسیار بیشتر از سلول‌های مزانشیمی تکثیر می‌یابند. در زمان ترم، سلول‌های اپی‌تلیالی یک لایه اپی‌تلیوم پیوسته و ممتد را بر روی سطح جنینی آمنیون تشکیل می‌دهند. با این حال، سلول‌های مزانشیمی به طور گسترده پراکنده شده و توسط شبکه ظریفی از ماتریکس خارج سلولی به شکل فیبریل‌های بلند و باریک، به هم متصل می‌شوند.

سلول‌های اپی‌تلیالی آمنیون

سطح فوقانی اپی‌تلیوم آمنیونی با ریزپرزه‌های بسیار تکامل یافته انباشته می‌شود؛ این مسئله با نقش آن به عنوان محل اصلی تبادل مواد بین مایع آمنیونی و آمنیون مطابقت دارد. اپی‌تلیوم آمنیونی همچنین از لحاظ متابولیسمی فعال است؛ مثلاً این سلول‌های اپی‌تلیالی محل تولید متالوپروتئیناز مهارکننده بافتی - ۱ (MMP-1) و همچنین PGE_2 و فیبرونکتین جنینی (fFN) به شمار می‌روند (Rowe, ۱۹۹۷). اگرچه سلول‌های اپی‌تلیالی، fFN تولید می‌کنند، ولی مطالعات اخیر حکایت از آن دارند که فیبرونکتین



تصویر ۱۶-۵. تصویر میکروسکوپ نوری از پرده‌های جنینی. (از چپ به راست). AE: اپی‌تلیوم آمنیون؛ AM: مزانشیم آمنیون؛ S: ناحیه اسفنجی؛ CM: مزانشیم کوریونی؛ TR: تروفوبلاست؛ D: دسیدوا.

(۲۰۱۲).

اتساع کیسه آمنیونی، در نهایت موجب تماس آن با سطح داخلی کوریون صاف می‌شود. تقابل کوریون صاف و آمنیون، در حوالی پایان سه ماهه اول موجب از بین رفتن سلوم خارج رویانی می‌شود. آمنیون و کوریون صاف، گرچه کمی به هم چسبیده‌اند ولی هرگز تماس نزدیک با هم ندارند و به آسانی از هم جدا می‌شوند. آمنیون جفتی، سطح جفت را می‌پوشاند و لذا با سطح ادوانتیزی عروق کوریونی در تماس است. آمنیون ناف نیز بند ناف را می‌پوشاند. در جفت‌های دی‌آمنیونی - منوکوریونی، هیچ بافتی بین آمنیون‌های به هم جوش خورده وجود ندارد. در بخش مشترک پرده‌ها در جفت‌های دوقلوی دی‌آمنیونی - دی‌کوریونی آمنیون‌ها بوسیله کوریون صاف جوش خورده از هم جدا می‌شوند. مایع آمنیونی، ساک آمنیونی را پر می‌کند. تا حدود هفته ۳۴ بارداری، با پیشرفت بارداری مایع شفاف به طور طبیعی افزایش حجم پیدا می‌کند. بعد از آن، حجم کاهش می‌یابد. در زمان ترم، مایع آمنیونی حدوداً ۱۰۰۰ mL است این میزان در شرایط طبیعی و به‌ویژه در موارد غیرطبیعی بسیار متغیر است. منبع، ترکیب، گردش خون و عملکرد مایع آمنیون در فصل ۱۱ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

در سلول‌های مزانشیمی زیرین نیز وظایفی را برعهده دارد. در اینجا، fFN اولاً سبب افزایش سنتز MMP‌هایی می‌شود که کلاژن‌های تحمل‌کننده وزن را تجزیه می‌کند و ثانیاً سبب افزایش سنتز پروستاگلاندین جهت آغاز انقباضات رحمی می‌شود (Mogami, ۲۰۱۳). در پارگی زودرس پرده‌ها که در اثر ترومبین یا آزاد شدن fFN به دنبال عفونت رخ می‌دهد، تنظیم افزایشی این مسیر دیده می‌شود (Mogami, ۲۰۱۴؛ Chigusa, ۲۰۱۶).

سلول‌های اپی‌تلیال ممکن است به علایم ارسالی از سوی مادر یا جنین پاسخ دهند و مشخص شده که به گروهی از عوامل تنظیمی اندوکراین یا پاراکراین نیز پاسخ می‌دهند. این عوامل شامل اکسی‌توسین و وازوپرسین هستند که موجب افزایش تولید PGE₂ در محیط آزمایشگاه می‌شوند (Moore, ۱۹۸۸). آنها ممکن است سیتوکاین‌هایی مانند IL-8 را در طی شروع زایمان تولید نمایند (Elliott, ۲۰۰۱).

اپی‌تلیوم آمنیونی همچنین پپتیدهای وازواکتیو مانند اندوتلین و همچنین پروتئین وابسته به هورمون پاراتیروئید را می‌سازد (Economos, ۱۹۹۲؛ Germain, ۱۹۹۲). این بافت همچنین پپتید ناتیوریتیک مغزی (BNP) و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) را تولید می‌کند که جزو پپتیدهای شل‌کننده عضلات صاف می‌باشند. (Riley, ۱۹۹۱؛ Warren, ۱۹۹۵). تولید BNP مستقیماً تحت تنظیم مثبت کشش مکانیکی در غشاهای جنینی قرار داشته و تصور می‌شود در خاموش بودن رحم نیز نقش داشته باشد. عامل رشد اپیدرمی، که از تنظیم‌کننده‌های منفی BNP است، در زمان ترم، دچار تنظیم افزایشی شده و سبب کاهش حالت خاموشی رحم که خود تحت تنظیم BNP می‌باشد، می‌شود (Carvajal, ۲۰۱۳). منطقی به نظر می‌رسد که پپتیدهای وازواکتیو تولید شده در آمنیون، به سطح آدوانتیزی عروق کوریونی دسترسی داشته باشند، بدین ترتیب، ممکن است آمنیون در تنظیم تون و جریان خون عروق کوریونی نقش داشته باشد. پپتیدهای وازواکتیو مشتق از آمنیون، هم در بافت‌های مادر و هم در بافت‌های جنین، چندین فرایند فیزیولوژیک مختلف را به انجام می‌رسانند. این عوامل بیواکتیو (bioactive) پس از ترشح، وارد مایع آمنیون شده و بدین وسیله از طریق بلع و استنشاق، در اختیار جنین قرار می‌گیرند.

سلول‌های مزانشیمی آمنیون

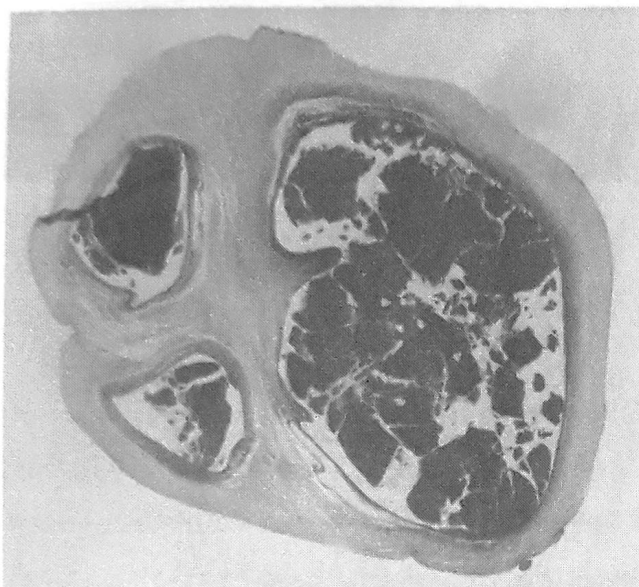
سلول‌های مزانشیمی موجود در لایه فیبروبلاست آمنیون نیز،

مسئول سایر عملکردهای اصلی آمنیون به شمار می‌روند. ساخت کلاژن‌های بینابینی که لایه متراکم آمنیون را می‌سازند و منبع اصلی قدرت کششی این غشاء به شمار می‌روند، در سلول‌های مزانشیمی روی می‌دهد (Casey, ۱۹۹۶). در زمان ترم تولید کورتیزول بوسیله ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز می‌تواند منجر به پارگی غشا از طریق کاهش کلاژن شود (۲۰۱۷، Mi). این سلول‌ها همچنین توانایی زیادی برای تولید سیتوکاین‌هایی مانند IL-6، IL-8 و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیتی - ۱ (MCP-1) دارند. ساخت آنها در پاسخ به توکسین‌های باکتریایی و IL-1 افزایش می‌یابد. این توانایی عملکردی در سلول‌های مزانشیمی آمنیون، نکته مهمی است که بایستی در مطالعه مایع آمنیونی جهت یافتن شواهد مربوط به تجمع واسطه‌های التهابی مربوط به زایمان در نظر گرفته شود (Garcia-Velasco, ۱۹۹۹). سرانجام اینکه، سلول‌های مزانشیمی نسبت به سلول‌های اپی‌تلیال، منبع بسیار غنی‌تری از PGE₂ به شمار می‌روند که این امر به ویژه در پارگی زودرس پرده‌ها صدق می‌کند (Mogami, ۲۰۱۳؛ Whittle, ۲۰۰۰).

■ قدرت کششی آمنیون

در طی آزمایشات انجام شده بر روی قدرت کششی، دسیدوا و سپس کوریون صاف، مدت‌ها قبل از پارگی آمنیون دچار شکاف و پارگی می‌شوند. در حقیقت، این پرده‌ها قدرت ارتجاعی فراوانی دارند و می‌توانند در طی بارداری تا دو برابر حالت طبیعی اتساع یابند (Benirschke, ۲۰۱۲). قدرت کشش آمنیون تقریباً تنها از لایه فشرده آن منشأ می‌گیرد که از کلاژن‌های متقاطع بینابینی I و III و مقادیر کمتری از کلاژن‌های V و VI تشکیل شده است. کلاژن‌ها، ماکرومولکول‌های اصلی در اغلب بافت‌های همبند بوده و فراوان‌ترین پروتئین‌های بدن به شمار می‌روند. کلاژن I، کلاژن بینابینی اصلی در بافت‌های با قدرت کششی بالا، مانند استخوان و تاندون می‌باشد. در سایر بافت‌ها، به نظر می‌رسد که کلاژن III مشارکت منحصر به فردی در یکپارچگی بافتی داشته و موجب افزایش قابلیت اتساع و قدرت کشش بافت می‌گردد. به عنوان مثال، نسبت کلاژن III به کلاژن I در دیواره برخی بافت‌های کاملاً قابل ارتجاع (مانند کیسه آمنیونی، عروق خونی، مثانه، مجاری صفراوی، روده و رحم باردار) از بافت‌های غیرالاستیک بیشتر است (Jeffrey, ۱۹۹۱).

قدرت کششی آمنیون تا حدی تحت تأثیر تعامل کلاژن‌های



تصویر ۵-۱۷. مقطع عرضی از بند ناف، ورید نافی بزرگ، خون اکسیژن‌دار را به جنین می‌رساند (راست). در سمت چپ آن، دو شریان نافی کوچکتر، خون فاقد اکسیژن را از جنین به جفت منتقل می‌کنند.

ناهنجاری‌های بالقوه آن به تفصیل بیشتر در فصل ۶ شرح داده شده است.

بند ناف طبیعی در زمان ترم دارای دو شریان و یک ورید است (تصویر ۵-۱۷). ورید نافی راست معمولاً در اوایل تکامل جنین ناپدید می‌شود و تنها یک ورید اصلی در سمت چپ باقی می‌ماند.

بند ناف از ناف جنین به سطح جنینی جفت یا صفحه کوریونی گسترش می‌یابد. خون از طریق ورید نافی به سمت جنین می‌رود و سپس در دو مسیر که کمترین مقاومت ممکن را دارد در جنین جریان می‌یابد: یکی مجرای وریدی (D&Ctus venosus) که مستقیماً به ورید اجوف تحتانی می‌ریزد (تصویر ۷-۹)؛ و مسیر دیگر عروق کوچکتر فراوانی که به گردش خون کبدی جنین باز شده و در نهایت از طریق ورید کبدی به ورید اجوف تحتانی می‌ریزند. مقاومت مجرای وریدی توسط اسفنکتری کنترل می‌شود که در مبدأ این مجرا در بن‌بست نافی قرار دارد؛ شاخه‌ای از عصب واگ به این اسفنکتر عصب‌رسانی می‌نماید.

خون از طریق دو شریان نافی، جنین را ترک می‌کند. این شریان‌ها، انشعابات قدامی شریان ایللیاک داخلی هستند و پس از تولد مسدود می‌گردند. بقایای این شریان‌ها را می‌توان به صورت

فیبریلار با پروتئوگلیکان‌هایی نظیر دکورین و بی‌گلیکان می‌باشد (فصل ۲۱). کاهش این پروتئوگلیکان‌ها در عملکرد غشای جنینی اختلال ایجاد می‌کند (Wu, ۲۰۱۴؛ Horgan, ۲۰۱۴). غشاهای جنینی که سرویکس را می‌پوشانند، در بیان ژنی و فعال‌سازی لنفوسیتی که سبب فعال‌سازی آبشار التهابی می‌شود، تغییر ایجاد می‌کنند (Marcellin, ۲۰۱۷). این مسأله در تغییر شکل بافت و کاهش قدرت کششی آمنیون نقش دارد (Moore, ۲۰۰۹).

■ عملکردهای متابولیک آمنیون

آمنیون از لحاظ متابولیسمی فعال بوده و در انتقال آب و مواد محلول جهت حفظ هومئوستاز مایع آمنیونی دخالت دارد، و انواعی از ترکیبات فعال زیستی را می‌سازد. آمنیون، هم به صورت حاد و هم مزمن به کشش‌های مکانیکی که بیان ژن آمنیونی را تغییر می‌دهند، پاسخ می‌دهد (Carvajal, ۲۰۱۳؛ Nemeth, ۲۰۰۰). این امر به نوبه خود موجب تحریک پاسخ‌های اتوکراین و پاراکراین، مانند افزایش تولید متالوپروتئینازهای ماتریکس، IL-8 و کلاژناز می‌گردد (Bryant-Greenwood, ۱۹۹۸؛ Mogamy, ۲۰۱۳). چنین عواملی، می‌توانند تغییرات روی داده در ویژگی‌های پرده‌ها را در طی زایمان تعدیل نمایند.

X بند ناف

کیسه زرده و وزیکول نافی که این کیسه درون آن رشد می‌کند، در اوایل بارداری کاملاً مشخص هستند. در ابتدا، رویان به شکل صفحه مسطحی است که بین آمنیون و کیسه زرده قرار دارد (تصویر ۵-۹). از آنجایی که در طی طول‌شدن لوله عصبی سطح خلفی سریع‌تر از سطح شکمی رشد می‌کند، رویان به درون کیسه آمنیونی برآمده شده و بخش خلفی کیسه زرده برای تشکیل روده (gut) به جسم رویانی ملحق می‌شود. آلت‌تنوئیس از دیواره دُمی کیسه زرده و یا بعدها از دیواره قدامی پسین روده (hindgut) به درون قاعده ساقه تنه‌ای برآمده می‌شود.

با پیشرفت بارداری، کیسه زرده کوچکتر شده و پایه (pedicle) آن نسبتاً بلندتر می‌شود. تا حدود اواسط ماه سوم، آمنیون در حال رشد موجب از بین رفتن سلوم خارج جنینی شده و به کوریون صاف می‌پیوندد و صفحه جفتی برآمده و سطح جانبی ساقه تنه‌ای را می‌پوشاند. ساقه تنه‌ای از این پس، بند ناف (umbilical cord) یا فونیس (Funis) نامیده می‌شود. بند ناف و

جدول ۵-۲. هورمون‌های پروتئینی تولید شده توسط جفت انسان			
هورمون	محل اصلی تولید به غیر از جفت	دارای شباهت ساختمانی یا عملکردی با	عملکردها
گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG)	-	TSH, FSH, LH	عملکرد جسم زرد را حفظ می‌کند.
لاکتوژن جفتی (PL)	-	GH, پرولاکتین	ترشح تستوسترون از بیضه‌های جنین را تنظیم می‌کند. تیروئید مادر را تحریک می‌کند به سازگاری مادر با نیاز جنین به انرژی کمک می‌کند
آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)	هیپوتالاموس	-	عضله صاف را شل می‌کند؛ زایمان را آغاز می‌کند؛ سبب تولید گلوکوکورتیکوئید توسط مادر و جنین می‌شود
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	هیپوتالاموس	-	تولید hCG توسط تروفوبلاست را تنظیم می‌کند
تیروتروپین (TRH)	هیپوتالاموس	-	ناشناخته
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)	هیپوتالاموس	-	ناشناخته
وارینت هورمون رشد (hGH-V)	-	وارینت GH در هیپوفیز یافت نمی‌شود	واسطه بالقوه مقاومت به انسولین در دوران بارداری است
نوروپیتید Y	مغز	-	تنظیم‌کننده بالقوه آزادسازی CRH توسط تروفوبلاست‌ها است
پروتئین آزادکننده هورمون پاراتیروئید (PTH-rP)	-	-	انتقال کلسیم و سایر مواد حل‌شدنی را تنظیم می‌کند؛ هومئوستاز مواد معدنی در جنین را تنظیم می‌کند
اینهیبین	تخمدان / بیضه	-	مهارکننده بالقوه تخمک‌گذاری با واسطه FSH است؛ سنتر hCG را تنظیم می‌کند
اکتیوین	تخمدان / بیضه	-	سنتر GnRH توسط جفت را تنظیم می‌کند

۳۰ تا ۵۰ درصد از هورمون را به خود اختصاص می‌دهند (Cole, ۱۹۹۷). بنابراین، میزان ترشح α -hCG تقریباً با توده جفتی متناسب است، در حالی که میزان ترشح مولکول hCG کامل در هفته ۸ تا ۱۰ بارداری به حداکثر میزان خود می‌رسد.

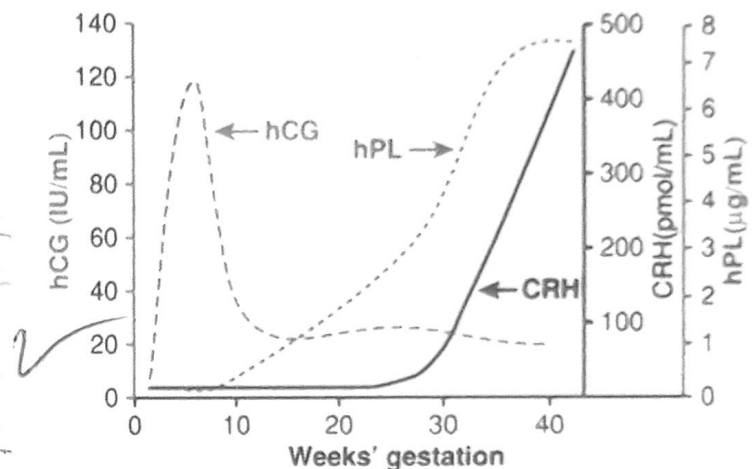
غلظت hCG در سرم و ادرار

مولکول hCG کامل، حدود ۷ تا ۹ روز پس از افزایش ناگهانی LH در اواسط چرخه (که پیش از تخمک‌گذاری روی می‌دهد) در پلاسمای زنان باردار قابل ردیابی است. بنابراین، احتمال می‌رود که hCG در زمان لانه‌گزینی بلاستوسیت وارد خون مادری شود. سطوح خونی به سرعت افزایش یافته و در سه ماهه اول، هر ۲ روز دو برابر می‌شوند (تصویر ۵-۱۸). نوسانات محسوسی در میزان hCG پلازما در طی روز مشاهده می‌شوند.

از آنجایی که hCG دارای ایزوفرم‌های متعدد و بسیار مشابه با واکنش متقاطع متغیر در بین بررسی‌های متداول می‌باشد، تنوع زیادی در میزان سطوح سرمی hCG در بیش از ۱۰۰ بررسی انجام شده مشاهده می‌شود. این مورد بر استفاده از یک روش ارزیابی واحد جهت اندازه‌گیری سریال hCG تأکید می‌کند. بیشترین میزان آن حدود ۵۰/۰۰۰ تا ۱۰۰ هزار mIU/mL است که در بین روزهای ۶۰ تا ۸۰ پس از آخرین قاعدگی دیده می‌شود. سطوح hCG پلاسمای مادر از هفته‌های ۱۰ تا ۱۲ بارداری شروع به کاهش می‌نماید و در حدود ۱۶ هفتگی به کمترین میزان خود می‌رسد؛ سپس تا پایان بارداری در همین کمترین حد پایین، باقی می‌ماند.

الگوی ظهور hCG در خون جنین، مشابه با الگوی مادری است، البته سطوح hCG در پلاسمای جنین تنها ۳٪ از میزان آن در پلاسمای مادری می‌باشد. غلظت hCG در مایع آمنیونی در اوایل بارداری، مشابه با غلظت پلاسمایی آن در مادر است. با پیشرفت بارداری، غلظت hCG در مایع آمنیونی کاهش می‌یابد، بنابراین در حوالی ترم میزان آن تنها حدود ۲۰ درصد غلظت hCG در پلاسمای مادری است.

میزان hCG در ادرار مادر نیز قابل اندازه‌گیری است و از انواع محصولات حاصل از تجزیه این مولکول تشکیل شده است. شکل اصلی hCG در ادرار، شامل محصول نهایی تجزیه hCG یا همان قطعه مرکزی β است. غلظت آن مطابق با همان الگوی



تصویر ۵-۱۸. الگوی متفاوت غلظت گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG)، لاکتوژن جفتی انسانی (hPL) و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) در سرم زنان در طول بارداری طبیعی.

ناشی از تغییرات ایجاد شده در طی فرایندهای مربوط به ساخت و پردازش مولکول hCG می‌باشند.

در سنین زیر ۵ هفته، بیان hCG هم در سلول‌های سن‌سی‌شیوتروفوبلاست و هم در سیتوتروفوبلاست‌ها دیده می‌شود (Maruo, ۱۹۹۲). بعدها، زمانی که سطوح هورمونی در سرم مادری به حداکثر میزان خود می‌رسند، hCG تقریباً تنها در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست ساخته می‌شود (Beck, ۱۹۸۶؛ Kurman, ۱۹۸۴). میزان mRNA می‌مربوط به زیرواحدهای آلفا و بتای hCG در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، در این زمان بیشتر از زمان ترم است (Hoshina, ۱۹۸۲)؛ این امر نکته‌ای مهم بوده و می‌تواند به عنوان یک روش غربالگری جهت یافتن جنین‌های غیرطبیعی به کار رود.

میزان زیرواحد بتای آزاد در گردش خون در طی بارداری، پایین یا غیرقابل ردیابی می‌باشد. این امر تا حدی ناشی از ساخت محدود زیرواحد بتا می‌باشد. زیرواحدهای آلفای آزاد که با زیرواحد بتا ترکیب نشده‌اند، در جفت و پلاسمای مادری یافت می‌شوند. سطوح پلاسمایی زیرواحد آلفای آزاد به تدریج ولی به طور یکنواخت تا ۳۶ هفتگی افزایش می‌یابد و از آن پس در سطح ثابتی باقی می‌ماند. در این زمان، زیرواحدهای آلفای آزاد،

ساخت پروژسترون توسط جسم زرد، در حدود ۶ هفته‌گی به رغم افزایش و تداوم تولید hCG، کاهش می‌یابد.

نقش دوم گنادوتروپین کوریونی (hCG) همانا تحریک ترشح تستوسترون از بیضه جنین است که تقریباً در همان زمانی که سطوح hCG به حداکثر میزان خود می‌رسند، در بالاترین حد می‌باشد. بنابراین، در زمانی حیاتی برای تمایز جنسی جنین مذکر، hCG از سلول‌های سن‌سی‌شیوتروفوبلاست وارد پلاسمای جنین شده و به صورت جایگزینی برای LH عمل می‌کند و موجب تحریک تقسیم در سلول‌های لایدیگ بیضه و ساخت تستوسترون جهت القای تمایز جنسی مذکر می‌گردد (فصل ۳). قبل از روز ۱۱۰، هیچ‌گونه عروقی از هیپوتالاموس به هیپوفیز قدامی جنین نمی‌روند، لذا ترشح LH از هیپوفیز ناچیز است. hCG تا قبل از این زمان به عنوان LH عمل می‌کند. از آن پس، با افت میزان hCG، قدرت LH هیپوفیزی برای تحریک بیضه جنین در سطحی پایین باقی می‌ماند.

hCG در مقادیر زیاد، غده تیروئید مادری را نیز تحریک می‌کند. در برخی از زنان مبتلا به بیماری‌های تروفوبلاستی بارداری، گاهی شواهدی بالینی و بیوشیمیایی مبنی بر هیپر تیروئیدی بروز می‌کنند (فصل ۲۰). برای مدتی تصور می‌شد که این امر ناشی از ساخت تیروتروپین‌های کوریونی توسط تروفوبلاست‌های نئوپلاستیک باشد. هر چند، بعدها مشخص شد که برخی از اشکال hCG، به گیرنده‌های TSH در سلول‌های تیروئید متصل می‌شوند (Hershman، ۱۹۹۹). علاوه بر آن، در مردان طبیعی تجویز hCG اگزوزن، موجب افزایش فعالیت تیروئید می‌گردد. فعالیت تحریکی تیروئید در پلازما در سه ماهه اول بارداری، از فردی به فرد دیگر بسیار متفاوت است. به نظر می‌رسد که تغییرات روی داده در الیگوساکاریدهای hCG ایجاد توانایی تحریک عملکرد تیروئید توسط hCG اهمیت داشته باشند. برای مثال، برخی از شکل‌های اسیدی hCG موجب تحریک فعالیت تیروئید می‌شوند و فرم‌های قلیایی‌تر نیز برداشت را تحریک می‌نمایند (Kraiem، ۱۹۹۴؛ Tsuruta، ۱۹۹۵؛ Yoshimura، ۱۹۹۴). همچنین گیرنده LH-hCG در تیروسیست‌ها بیان می‌شود. بنابراین، احتمال می‌رود که hCG از طریق گیرنده LH-hCG و همچنین گیرنده TSH موجب تحریک فعالیت تیروئیدی شود (Tomer، ۱۹۹۲).

یکی دیگر از عملکردهای این هورمون، القای ترشح ریلکسین از جسم زرد می‌باشد (Duffy، ۱۹۹۶). گیرنده‌های

عمومی در پلاسمای مادری تغییر کرده و در هفته ۱۰ به بیشترین میزان خود می‌رسد. هر چند بایستی دانست که آنتی‌بادی به اصطلاح ضد زیرواحد β که در اغلب تست‌های بارداری مورد استفاده قرار می‌گیرد، هم با hCG کامل (نوع اصلی در پلازما) و هم با قطعات hCG (نوع اصلی در ادرار) واکنش می‌دهد.

تنظیم ساخت و پاکسازی hCG در خون ادرار هم قابل بررسی است
GnRH جفتی احتمالاً در تنظیم تولید hCG دخالت دارد. GnRH و گیرنده آن هر دو در سیتوتروفوبلاست‌ها و سن‌سی‌شیوتروفوبلاست‌ها بیان می‌شوند (Wolfahrt، ۱۹۹۸). تجویز GnRH موجب افزایش سطوح hCG در گردش می‌شود و سلول‌های تروفوبلاستی در محیط کشت، به صورت افزایش ترشح hCG به درمان با GnRH پاسخ می‌دهند (Iwashita، ۱۹۹۳؛ Siler-Khodr، ۱۹۸۱). تولید GnRH توسط هیپوفیز، از طریق سطوح اینهبین و اکتیوین نیز تنظیم می‌شود. در سلول‌های جفتی در محیط کشت، اکتیوین موجب تحریک و اینهبین موجب مهار تولید GnRH و hCG می‌گردد (Petraglia، ۱۹۸۹؛ Steele، ۱۹۹۳).

پاکسازی کلیوی hCG از خون، مسئول حدود ۳۰٪ از پاکسازی متابولیک آن است و باقیمانده آن احتمالاً از طریق متابولیسم کبدی دفع می‌شود (Wehmann، ۱۹۸۰). پاکسازی زیرواحدهای α و β به ترتیب ۱۰ برابر و ۳۰ برابر بیشتر از hCG کامل می‌باشد. در بارداری عارضه‌دار شده به صورت بیماری مزمن کلیوی، پاکسازی hCG به میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.

عملکردهای بیولوژیک hCG

وجود هر دو زیرواحد hCG برای اتصال به گیرنده LH-hCG در جسم زرد و بیضه جنین ضرورت دارد. گیرنده‌های LH-hCG در بافت‌های مختلفی وجود دارند ولی نقش آنها کمتر شناخته شده است.

شناخته شده‌ترین عملکرد بیولوژیک hCG، اصطلاحاً نجات و حفظ عملکرد جسم زرد می‌باشد که همانا تداوم تولید پروژسترون است. این عمل تنها توضیحی ناقص جهت نقش فیزیولوژیک hCG در بارداری ارائه می‌دهد. برای مثال بیشترین غلظت پلاسمای hCG، پس از خاتمه ترشح پروژسترون توسط جسم زرد تحریک شده با hCG دیده می‌شود. به ویژه اینکه

مشترک منشأ گرفته باشند.

۵ ژن در خانواده ژن‌های لاکتوژن جفتی - هورمون رشد وجود دارند که بر روی کروموزوم ۱۷ قرار داشته و به هم مرتبط هستند. hPL همانند hCG در سن سیشیوتروفوبلاست‌ها قبل از هفته ۶ تغلیظ می‌شود. (Maruo, ۱۹۹۲; Grumbach, ۱۹۶۴). ۵-۱۰ روز بعد از لقاح، hPL در جفت قابل مشاهده است و در سرم مادر نیز در هفته سوم قابل تشخیص می‌باشد.

سطوح mRNA مربوط به hPL در سن‌سی‌شیو تروفوبلاست، در طول بارداری نسبتاً ثابت باقی می‌ماند. این یافته، نظریه مربوط به ارتباط نسبی ترشح hPL با توده جفتی را تأیید می‌نماید. غلظت آن در پلاسمای مادری به طور ثابت تا ۳۴-۳۶ هفته‌گی افزایش می‌یابد که این افزایش عمدتاً به حجم توده جفتی وابسته است. تولید hPL در نزدیکی ترم تقریباً $1 \mu\text{g/d}$ است که بیشترین میزان تولید شناخته شده هورمون در انسان می‌باشد. نیمه عمر hPL در پلاسمای مادری بین ۱۰ تا ۳۰ دقیقه است (Walker, ۱۹۹۱). غلظت سرمی hPL در اواخر بارداری به بیشترین میزان ($5-15 \mu\text{g/mL}$) می‌رسد (تصویر ۵-۱۸).

hPL بسیار اندکی در خون جنینی یا ادرار مادر یا نوزاد یافت می‌شود. سطوح hPL در مایع آمنیونی تا حدی کمتر از پلاسمای مادری است. از آنجا که hPL عمدتاً به درون گردش خون مادری ترشح می‌شود و تنها به مقدار بسیار ناچیزی در خون بند ناف وجود دارد، به نظر می‌رسد که نقش آن در بارداری از طریق عملکرد در بافت‌های مادری (و نه جنینی) به انجام می‌رسد. با این حال، احتمال انجام عملکردهای انتخابی از سوی hPL در رشد جنین رو به افزایش است.

عملکردهای متابولیک

hPL عملکردهای مشخصی در تعدادی از روندهای متابولیک مهم دارد که شامل موارد زیر هستند:

۱- لیپولیز مادری و افزایش سطوح در گردش اسیدهای چرب آزاد، موجب ایجاد منبعی از انرژی جهت متابولیسم مادری و تغذیه جنین می‌گردد. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که hPL، ترشح لپتین را توسط سن‌سیشیوتروفوبلاست ترم، مهار می‌نماید (Coya, ۲۰۰۵). گرسنگی طولانی‌مدت مادر در نیمه اول بارداری، موجب افزایش غلظت پلاسمایی hPL می‌گردد.

۲- hPL می‌تواند به سازگاری مادر با نیاز جنین به انرژی

LH-hCG در بافت عروقی میومتر و رحم یافت می‌شوند و لذا این نظریه مطرح شده که ممکن است hCG موجب القای اتساع عروق رحمی و شل شدن عضلات صاف میومتر شود (Kurtzman, ۲۰۰۱). گونادوتروپین کوریونی، افزایش تعداد سلول‌های کشنده طبیعی رحم dNK در مراحل اولیه تشکیل جفت را نیز تنظیم کرده، و بدین ترتیب استقرار بارداری به نحو صحیح را تضمین می‌کند (Kane, ۲۰۰۹).

افزایش یا کاهش غیرطبیعی سطوح hCG

در برخی شرایط بالینی، از جمله بارداری‌های چندقلو، اریتروبلاستوز جنینی همراه با آنمی همولیتیک جنین و بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری، سطوح پلاسمایی hCG مادری بسیار بالاتر هستند. سطوح نسبتاً بالاتر hCG پلاسما را می‌توان در سه ماهه دوم بارداری در زنان دارای جنین مبتلا به سندرم داون مشاهده نمود؛ این یافته را می‌توان جهت تست‌های غربالگری بیوشیمیایی مورد استفاده قرار داد (فصل ۱۴). دلیل این امر مشخص نیست، ولی حدس می‌زنند که جفت‌ها در این بارداری‌ها، در مقایسه با جفت‌های بارداری‌های طبیعی بلوغ کمتری دارند. برخی تومورهای بدخیم نیز hCG تولید می‌کنند که مقدار آن گاهی به ویژه در نئوپلاسم‌های تروفوبلاستی بسیار بالا می‌باشد (فصل ۹ و ۲۰).

سطح نسبتاً پائین hCG پلاسما در زنانی که در مراحل اولیه بارداری دچار سقط می‌شوند از جمله بارداری نابجا مشاهده شده است (فصل ۱۹). hCG در مقادیر بسیار اندک در بافت‌های مردان و زنان غیر باردار (احتمالاً بیشتر در بخش قدامی غده هیپوفیز) نیز تولید می‌شود. علیرغم این موارد، یافتن hCG در خون یا ادرار تقریباً همیشه نشان‌دهنده بارداری است (فصل ۹).

■ لاکتوژن جفتی انسان (hPL)

بیوسنتز

لاکتوژن جفتی انسان یک زنجیره پلی‌پپتید غیرگلیکوزیله منفرد با وزن مولکولی ۲۲۲۷۹ دالتون می‌باشد. توالی اسید آمینه‌ای در hPL و hCG بسیار مشابه بوده و حدود ۹۶ درصد مشابهت دارند. hPL همچنین از لحاظ ساختاری مشابه پرولاکتین انسانی (hPRL) است و شباهت توالی‌های اسید آمینه‌ای در آنها حدود ۶۷٪ است. به همین دلایل، پیشنهاد شده است که شاید ژن‌های hGH و hPRL در اثر تکثیر مکرر ژنی از یک ژن اجدادی

هیپوتالاموسی توصیف شده (GnRH, TRH, CRH, GHRH) و سوماتوستاتین) یک هورمون آنالوگ وجود دارد که در جفت انسانی ساخته می‌شود (Petraglia, ۱۹۹۲؛ Siler-Khodr, ۱۹۸۸).

GnRH در سه ماهه اول در جفت وجود دارد (Siler-Khodr, ۱۹۸۸، ۱۹۷۸). جالب اینجاست که GnRH مشتق از جفت در سیتوتروفوبلاست وجود دارد، ولی در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست دیده نمی‌شود. GnRH مشتق از جفت موجب تنظیم تولید hCG در تروفوبلاست و تهاجم تروفوبلاستی به پرزهای خارج کوریونی از طریق تنظیم MMP-2 و MMP-9 می‌گردد (Peng, ۲۰۱۶). به علاوه، GnRH مشتق از جفت دلیل احتمالی بالا رفتن سطوح GnRH در گردش خون مادر در طی بارداری می‌باشد (Siler-Khodr, ۱۹۸۴).

CRH عضوی از خانواده بزرگتر پپتیدهای وابسته به CRH است که شامل CRH، و اوروکورتین‌ها می‌باشد (Dautzenberg, ۲۰۰۲). CRH در زنان غیرباردار تولید می‌شود و سطوح در گردش آن نسبتاً پایین و حدود ۵ تا ۱۰ pmol/L می‌باشد. در طی بارداری، میزان آن به میزان قابل توجهی بالا می‌رود و به حدود ۱۰۰ pmol/L در اوایل سه ماهه سوم بارداری و تقریباً ۵۰۰ pmol/L به طور ناگهانی در ۵۶ هفته آخر می‌رسند (تصویر ۱۸-۵). اوروکورتین نیز توسط جفت تولید شده و به درون گردش خون مادری ترشح می‌شود، ولی حجم آن بسیار کمتر از مقادیر مشاهده شده در CRH می‌باشد (Florio, ۲۰۰۲). پس از شروع زایمان، سطوح CRH پلاسمای مادری تقریباً ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد (Petraglia, ۱۹۸۹، ۱۹۹۰).

عملکرد زیستی CRH ساخته شده در جفت، پرده‌های جنینی و دسیدوا هنوز کاملاً مشخص نشده است. گیرنده‌های CRH در بسیاری از بافت‌ها وجود دارند: تروفوبلاست، آمنیوکیوریون و دسیدوا هر دو گیرنده CRH-R1 و CRH-R2 و همچنین گیرنده‌های متعدد دیگری را بیان می‌کنند (Florio, ۲۰۰۰). CRH و اوروکورتین هر دو می‌توانند ترشح ACTH را توسط تروفوبلاست افزایش دهند، که این امر مؤید نقش اتوکترین - پاراکرین این هورمون‌ها می‌باشد (Petraglia, ۱۹۹۹). مقادیر فراوان CRH ترشحی از تروفوبلاست وارد خون مادری می‌شود.

سایر نقش‌های بیولوژیک آن، شامل القای شل شدن ماهیچه صاف در بافت عروقی و میومتر و سرکوب ایمنی

کمک کند. برای مثال، افزایش مقاومت بدن مادر به انسولین، کافی بودن جریان مواد مغذی به سمت جنین را تضمین می‌کند؛ و به علاوه سبب سنتز پروتئین شده و یک منبع سهل‌الوصول از اسید آمینه را برای جنین فراهم می‌آورد. برای مقابله با افزایش مقاومت به انسولین و پیشگیری از ایجاد هیپرگلیسمی در بدن مادر، سطوح انسولین مادری افزایش می‌یابند. هم hPL و هم پرولاکتین، با ارسال پیام‌هایی از طریق گیرنده پرولاکتین، سبب افزایش تکثیر سلول‌های بتای مادری و در نتیجه افزایش ترشح انسولین می‌شوند (Georgia, ۲۰۱۰). در مطالعاتی که به تازگی بر روی حیوانات انجام گرفته‌اند، مکانیسم افزایش تعداد سلول‌های بتا در اثر هورمون‌های لاکتوتنیک مشخص شده است. به طور اخص، پرولاکتین و hPL سبب تنظیم افزایشی سنتز سروتونین از طریق تنظیم آنزیم محدودکننده سرعت مربوطه (یعنی همان تریپتوفان هیدروکسیلاز -۱) می‌شوند که به نوبه خود سبب افزایش تکثیر سلول‌های بتا می‌شود (Kim, ۲۰۱۰). هر چند، تغییرات کوتاه‌مدت در گلوکز یا انسولین پلازما، تأثیر نسبتاً اندکی بر سطوح پلاسمایی hPL دارند. مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، نشان می‌دهند که ساخت hPL توسط انسولین و عامل رشد شبه انسولینی - ۱ تحریک شده و توسط PGE₂ و PGF_{2α} مهار می‌گردد (Bhaumick, ۱۹۸۷؛ Genbacev, ۱۹۷۷).

۳- در آخر hPL یک هورمون قوی آنژیوژن است؛ و ممکن است در تشکیل ساختار عروقی جنین نقش مهمی داشته باشد (Corbacho, ۲۰۰۲).

سایر هورمون‌های پروتئینی جفت

جفت از ظرفیت چشم‌گیری برای ساختن هورمون‌های پپتیدی متعددی و از جمله برخی هورمون‌هایی برخوردار است که همتای هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی بوده و یا با این هورمون‌ها مرتبط هستند. هورمون‌های پپتیدی / پروتئینی جفت برخلاف همتاهای خود، تحت تأثیر مهار ناشی از فیدبک قرار ندارند.

هورمون‌های آزادکننده شبه هیپوتالاموسی برای هر یک از هورمون‌های آزادکننده یا مهارکننده

می‌باشند. هر چند، نقش فیزیولوژیک معکوس، یعنی القای انقباض عضلات میومتر نیز برای سطوح رو به افزایش CRH در حوالی پایان بارداری پیشنهاد شده است؛ این امر منجر به ارائه این فرضیه شده که CRH ممکن است در شروع زایمان نقش داشته باشد (Wadhwa, ۱۹۹۸). بعضی شواهد نشان می‌دهند که بیان اوروکورتین ۲ در زمان ترم القا شده و سبب بیان عوامل پیش التهابی و گیرنده پروستاگلندین F در جفت و میومتر می‌گردد (۲۰۱۵، Voltolini). تشکیل پروستاگلندین در جفت، آمینون، کوریون صاف و دسیدوا در اثر درمان با CRH افزایش می‌یابد (Jones, ۱۹۸۹b)؛ این امر مؤید نقش بالقوه CRH در زمان بندی زایمان است.

گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها با اثر بر هیپوتالاموس موجب مهار آزادسازی CRH می‌شوند، ولی در تروفوبلاست، این هورمون‌ها سبب تحریک بیان ژن CRH می‌گردند. (Jones, ۱۹۸۹؛ Robinson, ۱۹۸۸). بنابراین، یک حلقه فیدبکی مثبت و جدید در جفت مطرح می‌شود؛ این حلقه از طریق تحریک تولید ACTH جفتی توسط CRH جفتی، باعث تحریک تولید گلوکوکورتیکوئیدهای آدرنال در مادر و جنین، توسط ACTH جفتی و متعاقباً تحریک بیان CRH جفتی می‌گردد (Nicholson, ۲۰۰۱؛ Riley, ۱۹۹۱).

هورمون آزادکننده هورمون رشد ($GHRH$). عملکرد دقیق $GHRH$ نامشخص است (Berry, ۱۹۹۲). یک عامل دیگر که در تنظیم ترشح hGH دخالت دارد، گرلین ($ghrelin$) نام دارد، که توسط جفت تولید می‌گردد (Horvath, ۲۰۰۱). بیان گرلین در تروفوبلاست، در میانه بارداری به اوج خود می‌رسد. گرلین، تنظیم کننده بالقوه $hGH-V$ و یا نوعی تنظیم کننده پاراکرینی تمایز به شمار می‌رود (Fuglsang, ۲۰۰۵؛ Gualillo, ۲۰۰۱).

هورمون‌های شبه هیپوفیزی

ACTH، لیپوتروپین و اندوتروپین β (که همگی محصولات پروتئولیتیک پرو-آپومالانوکورتین هستند) در عصاره‌های جفتی یافته شده‌اند (Genazzani, ۱۹۷۵؛ Odagiri, ۱۹۷۹). نقش فیزیولوژیک ACTH جفتی نامشخص است. هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) نیز در جفت تولید می‌شود و موجب تحریک ساخت و آزادسازی ACTH کوریونی می‌گردد؛

واریان‌ت هورمون رشد ($hGH-V$)

جفت، یک واریان‌ت هورمون رشد ($hGH-V$) را بیان می‌کند که در هیپوفیز تولید نمی‌شود. ژن رمزگردان $hGH-V$ در گروه ژن‌های $hGH-hPL$ بر روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد. $hGH-V$ گاهی هورمون رشد جفتی نامیده می‌شود، یک پروتئین ۱۹۱ اسید آمینه‌ای است که موقعیت ۱۵ اسید آمینه آن با توالی hGH متفاوت است. اگرچه $hGH-V$ دارای وظایف تقویت رشد و ضد تولید چربی (همانند hGH) است، ولی در مقایسه با hGH دارای اثرات دیابت‌زایی و شیرزایی کمتری است (Vickers, ۲۰۰۹). $hGH-V$ جفتی احتمالاً در سن سیشیوتروفوبلاست ساخته می‌شود، $hGH-V$ از ۲۱ تا ۲۶ هفتگی در پلاسمای مادری وجود دارد، غلظت آن تا ۳۶ هفتگی افزایش می‌یابد و پس از آن نسبتاً ثابت باقی می‌ماند. ارتباطی بین سطوح $hGH-V$ پلاسمای مادری و سطوح عامل رشد شبه انسولینی - ۱ وجود دارد و ترشح $hGH-V$ توسط تروفوبلاست‌ها در محیط آزمایشگاه، به شکل وابسته به دوز توسط گلوکز مهار می‌شود (Patel, ۱۹۹۵). بیان بیش از حد $hGH-V$ در موش‌ها موجب ایجاد مقاومت شدید نسبت به انسولین می‌گردد، بنابراین احتمالاً $hGH-V$ کاندیدایی جهت ایجاد مقاومت نسبت به انسولین در بارداری به شمار می‌رود (Liao, ۲۰۱۶).

ریلاکسین

بیان ریلاکسین در جسم زرد، دسیدوا و جفت انسان ثابت شده است (Bogic, ۱۹۹۵). این پپتید به صورت یک مولکول واحد پره‌پروریلاکسین ($preprorelaxin$) با ۱۰۵ اسید آمینه ساخته می‌شود که به مولکول‌های A و B می‌شکند. ریلاکسین از لحاظ ساختاری، مشابه با انسولین و عامل رشد شبه انسولینی است. دو ژن از سه ژن ریلاکسین ($H2$ و $H3$) در جسم زرد نسخه‌برداری می‌شوند (Bathgate, ۲۰۰۲؛ Hudson, ۱۹۸۳، ۱۹۸۴). سایر بافت‌ها مانند دسیدوا، جفت و پرده‌های جنینی، ژن‌های $H1$ و $H2$ را بیان می‌نمایند (Hansell, ۱۹۹۱).

افزایش ریلاکسین در خون مادر که در اوایل بارداری مشاهده می‌شود، به ترشح آن توسط جسم زرد نسبت داده شده و سطوح آن به موازات سطوح hCG تغییر می‌یابند. ریلاکسین به موازات سطوح رو به افزایش پروژسترون، بر روی عضلات صاف میومتر اثر می‌کند تا شل شدن رحم و بی‌حرکتی مشاهده شده در اوایل بارداری را ایجاد نماید (فصل ۲۱). علاوه بر آن، اعتقاد بر این است که تولید ریلاکسین و عوامل شبه ریلاکسینی در جفت و

کاهش رشد داخل رحمی نقش دارد (۲۰۱۶، Nusken).

نوروپیتید Y

این پپتید ۳۶ اسید آمینه‌ای به میزان وسیعی در مغز توزیع شده است. همچنین در نورون‌های سمپاتیکی که به سیستم‌های قلبی عروقی، تنفسی، گوارشی و ادراری تناسلی عصب‌رسانی می‌کنند، نیز یافته شده است. نوروپیتید Y از جفت جدا شده و محل آن در سیتوتروفوبلاست‌ها مشخص شده است (۱۹۸۹، Petraglia). گیرنده‌های نوروپیتید Y در تروفوبلاست‌ها نشان داده شده‌اند و مواجهه سلول‌های جفتی با نوروپیتید Y موجب آزادسازی CRH می‌گردد (۲۰۰۰، Robidoux).

اینهیبین و اکتیوین

اینهیبین هورمونی گلیکوپروتئینی است که در بافت‌های تولیدمثلی مردان و زنان بیان می‌شود و به خانواده فاکتور رشد مبدل β -متعلق است (۲۰۰۶، Jones). اینهیبین یک هتروداایمر، با زیرواحد‌های غیرمشابه α و β می‌باشد. زیرواحد بتای اینهیبین، از یکی از دو پپتید مجزا، βA یا βB تشکیل شده است. که موجب ایجاد اینهیبین A و اینهیبین B می‌شود. اکتیوین از ترکیب دو زیر واحد β ایجاد می‌شود. اکتیوین، اینهیبین و گیرنده‌های اختصاصی آنها در جفت بیان می‌شوند. اکتیوین و اینهیبین هر دو در طی اتصال سیتوتروفوبلاست به سن‌سیشیوتروفوبلاست عمل می‌کنند (۲۰۰۰، Debiève؛ ۲۰۰۶، Jones). اکتیوین تولید هورمون‌های جفتی مثل hCG، hPL، پروژسترون و استروژن را نیز تحریک می‌کند (۱۹۹۶، Song؛ ۱۹۸۹، Petraglia؛ ۱۹۹۱، Morrish؛ ۲۰۰۲، Luo). اینهیبین A عملکرد اکتیوین در جفت را برای مهار تولید hCG و تولید استروئیدها مهار می‌کند (۱۹۸۹، Petraglia). سطوح غیرطبیعی اینهیبین یا اکتیوین با بیماری‌های جفتی همراهند. مثلاً، افزایش سطح اینهیبین در سه ماهه دوم شاخصی از سندرم داون جنینی می‌باشد. به علاوه، کاهش سطح اینهیبین در ابتدای بارداری می‌تواند نشاندهنده بارداری ناموفق باشد (۱۹۹۶، Wallace؛ ۲۰۰۵، Prakash). افزایش سطح اینهیبین و اکتیوین در گردش خون در خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی گزارش شده است (۲۰۰۳، Bersinger).

■ تولید پروژسترون جفتی

۶ تا ۷ هفته پس از لقاح، پروژسترون بسیار اندکی در تخمدان

برده‌های جنینی، نقشی اتوکراین - پاراکراین در تنظیم تجزیه ماتریکس خارج سلولی در طی دوره نفاس بر عهده دارد (Qin، ۱۹۹۷a، ۱۹۹۷b). یکی از وظایف مهم ریلکسین، افزایش GFR است (فصل ۴).

پروتئین وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTH-rP)

سطوح در گردش PTH-rP در طی بارداری، به میزان قابل توجهی در گردش خون مادری (و نه جنینی) افزایش می‌یابد (Bertelloni، ۱۹۹۴؛ Saxe، ۱۹۹۷). عملکردهای بالقوه بسیاری برای این هورمون مطرح شده‌اند. ساخت PTH-rP در بافت‌های طبیعی مختلفی در بالغین، به ویژه در اندام‌های تولیدمثلی مانند میومتر، اندومتر، جسم زرد و بافت‌های پستانی شیرساز نشان داده شده است. PTH-rP در غدد پاراتیروئید در بالغین طبیعی ساخته نمی‌شود. طبق اطلاعات به دست آمده از موش‌های فاقد PTH-rP، مشتق از جفت ممکن است نقش مهمی در تنظیم ژن‌های دخیل در تنظیم کلسیم و سایر مواد حل‌شدنی داشته باشد؛ ضمن آن‌که در برقراری هومئوستاز مواد معدنی استخوانی در جنین، مایع آمنیوتیک، و گردش خون جنین نیز نقش دارد (Simmonds، ۲۰۱۰).

لپتین

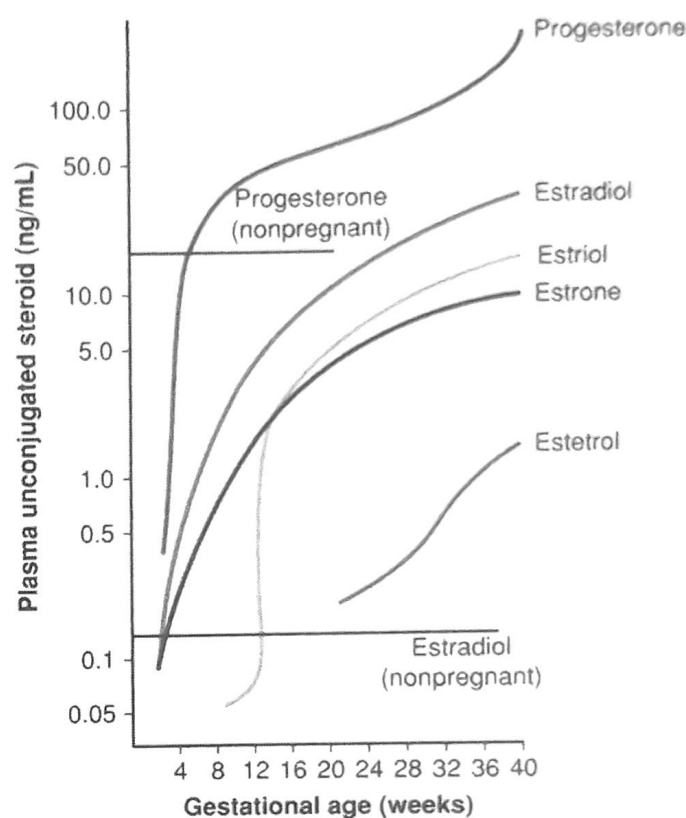
این هورمون به طور طبیعی توسط آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شود و یک هورمون ضد چاقی است و از طریق گیرنده خود در هیپوتالاموس موجب کاهش مصرف غذا می‌شود. لپتین همچنین موجب تنظیم رشد استخوان و عملکردهای ایمنی می‌گردد (Cock، ۲۰۰۳؛ La Cava، ۲۰۰۴). در جفت، لپتین همچنین توسط هر دو سلول‌های سیتوتروفوبلاست و سن‌سیشیوتروفوبلاست ساخته می‌شود (Henson، ۲۰۰۲). نقش نسبی لپتین نشأت گرفته از بافت چربی مادر، در قیاس با لپتین مشتق از جفت هنوز روشن نیست. گرچه شواهد اخیر نقش کلیدی لپتین جنینی در انتقال اسیدآمینه جفتی و رشد جنینی را نشان می‌دهد (Rosario، ۲۰۱۶a). سطوح این هورمون در سرم مادر به میزان قابل توجهی بیشتر از میزان آن در زنان غیرباردار است. سطوح لپتین جنینی دارای ارتباط مثبتی با وزن تولد جنین بوده و احتمالاً نقشی مهم در رشد و نمو جنین دارند. مطالعات نشان می‌دهند که کاهش لپتین موجود، در عوارض متابولیک جنینی مرتبط با

کند. پروژسترون طی یک واکنش آنزیمی دو مرحله‌ای از کلسترول ساخته می‌شود. در ابتدا، طی واکنشی که توسط آنزیم سیتوکروم P450 جدا کننده زنجیره جانبی کلسترول کاتالیز می‌شود، کلسترول در میتوکندری به پِرننولون (pregnenolone) تبدیل می‌شود. پِرننولون از میتوکندری خارج شده و در شبکه اندوپلاسمیک به کمک ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروناز به پروژسترون تبدیل می‌شود. سپس پروژسترون فوراً از طریق انتشار آزاد می‌شود.

جفت مقادیر فراوانی از پروژسترون را تولید می‌نماید؛ علی‌رغم این مسئله، تروفوبلاست ظرفیت محدودی برای بیوسنتز کلسترول دارد. ورود استات نشاندار شده به ترکیب کلسترول از طریق بافت جفتی به طور آهسته صورت می‌گیرد. آنزیم محدودکننده سرعت در بیوسنتز کلسترول، ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوټاریل کوآنزیم A (HMG CoA) ردوکتاز است. بنابراین جفت برای ساخت پروژسترون، بایستی به کلسترول اگزوژن متکی باشد. تروفوبلاست ترجیح می‌دهد تا از کلسترول LDL برای بیوسنتز پروژسترون استفاده کند (Simpson, ۱۹۸۰, ۱۹۷۹). این مکانیسم برخلاف تولید استروژن‌ها در جفت می‌باشد، که عمدتاً بر پیش‌سازهای آدرنالی جنین استوار است.

اگرچه ارتباطی بین سلامت جنین و تولید استروژن جفتی وجود دارد، اما این ارتباط در مورد پروژسترون جفتی صادق نیست. بنابراین، عملکرد اندوکرین جفت شامل تولید هورمون‌های پروتئینی مانند hCG و بیوسنتز پروژسترون، ممکن است به مدت طولانی (هفته‌ها) پس از مرگ جنین ادامه داشته باشد.

میزان پاکسازی متابولیک پروژسترون در زنان باردار، مشابه با زنان غیرباردار و مردان می‌باشد. طی بارداری، افزایش نامتناسبی در غلظت پلاسمایی ۵ آلفا دی‌هیدروپروژسترون مشاهده می‌شود؛ این امر ناشی از ساخته شدن آن در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست از پروژسترون تولیدی توسط جفت و پیش‌سازهای مشتق از جنین می‌باشد (Dombroski, ۱۹۹۷). لذا، نسبت غلظت این متابولیت پروژسترون به غلظت خود پروژسترون، در زنان باردار افزایش می‌یابد. مکانیسم‌های این فرایند به طور کامل مشخص نشده‌اند. پروژسترون همچنین در زنان باردار و در جنین، به یک مینرالوکورتیکوئید قوی به نام دئوکسی‌کورتیکوسترون تبدیل می‌شود. غلظت این هورمون به طور چشمگیری در بخش‌های جنینی و مادری افزایش می‌یابد.



تصویر ۵-۱۹. سطوح پلاسمایی پروژسترون، استرادیول، استرون، استرول، و استریول در زنان در طی دوره بارداری.

تولید می‌شود (Diczfalusy, ۱۹۶۱). برداشتن جسم زرد به روش جراحی و یا حتی اوو فورکتومی دوطرفه در هفته‌های هفتم تا دهم، موجب کاهش میزان دفع ادراری پِرننادیول (pregnanediol)، که متابولیت ادراری اصلی پروژسترون است، نمی‌شود. هر چند، برداشتن جسم زرد قبل از این زمان منجر به سقط خودبه‌خود می‌شود، مگر آنکه پروژستین اگزوژن تجویز شود (فصل ۶۳). پس از حدود ۸ هفتگی، جفت به عنوان منبع پروژسترون جایگزین تخمدان می‌شود و به تولید پروژسترون ادامه می‌دهد؛ به نحوی که سطوح این هورمون تا پایان بارداری به تدریج افزایش می‌یابد (تصویر ۵-۱۹). در پایان بارداری، بسته به مرحله چرخه تخمدانی، سطوح پروژسترون در مادر ۱۰ تا ۵۰۰ برابر میزان آن در زنان غیرباردار می‌باشند.

میزان تولید روزانه پروژسترون در اواخر بارداری‌های طبیعی و یک قلو حدود ۲۵۰ mg می‌باشد. در بارداری‌های چندقلو، تولید روزانه پروژسترون ممکن است از ۶۰۰ میلی‌گرم در روز تجاوز

سن‌سی‌شیوتروفوبلاست می‌باشد (Bonenfant, ۲۰۰۰b؛ Salido, ۱۹۹۰). در ابتدا، جفت مقادیر فراوانی از استروئید سولفاتاز (STS) را بیان می‌کند که موجب تبدیل DHEA-S به کونژوگه به DHEA می‌شود. سپس DHEA تحت تأثیر ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۱ (3β HSD) تبدیل به آندروستن‌دیون می‌شود. سپس سیتوکروم P450 آروماتاز (CYP19) آندروستن‌دیون را به استرون تبدیل می‌کند. در نهایت استرون به کمک آنزیم ۱۷ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۱ (17β HSD1) به استرادیول تبدیل می‌شود. DHEA-S یکی از پیش‌سازهای اصلی استروژن‌ها در بارداری است (Baulieu, ۱۹۶۳؛ Siiteri, ۱۹۶۳). با این وجود، غدد آدرنال مادری در طی بارداری، DHEA-S کافی تولید نمی‌کنند و میزان تولیدی توسط آنها تنها بخش اندکی از بیوسنتز کلی استروژن را در جفت تشکیل می‌دهد. غدد آدرنال جنینی از لحاظ کمی مهمترین منبع تولید پیش‌سازهای استروژن جفتی در بارداری انسان به شمار می‌روند. بدین ترتیب تولید استروژن در طی بارداری، نشانگر واکنش‌های متقابل و منحصر به فرد بین غده آدرنال و کبد جنین، جفت و غده آدرنال مادری می‌باشد.

ترشح جهت‌دار

بیش از ۹۰ درصد از استرادیول و استریول تولید شده در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، وارد پلاسمای مادر می‌شود (Gurpide, ۱۹۶۶) ۸۵ درصد (یا بیش از ۸۵ درصد) از پروژسترون جفتی وارد پلاسمای مادر می‌گردد؛ این در حالی است که تنها مقدار اندکی از پروژسترون مادری با عبور از جفت، به جنین می‌رسد (Gurpide, ۱۹۷۲).

علت اصلی انتقال جهت‌دار استروئیدهای تازه تولید شده به گردش خون مادر، ماهیت هموکوریوآندوتلیال جفت است. در این سیستم، استروئیدهای ترشح‌شده از سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، می‌توانند به طور مستقیم وارد گردش خون مادر شوند. استروئیدهایی که سن‌سی‌شیوم را ترک می‌کنند، مستقیماً وارد گردش خون جنین نمی‌گردند. استروئیدهای مزبور نخست بایستی از سیتوتروفوبلاست‌ها عبور نموده و آنگاه وارد بافت همبند هسته پرزها گشته و سپس به مویرگ‌های جنینی وارد شوند. از هر یک از فضاها نامبرده، استروئیدها می‌توانند مجدداً وارد سن‌سی‌شیوم شوند. ماحصل این آرایش هموکوریال آن است که میزان ورود استروئیدها به گردش خون مادری، در قیاس با

(جدول ۵-۱). تشکیل خارج آدرنالی دئوکسی‌کورتیکوسترون از پروژسترون در گردش، مسئول بخش عمده تولید آن در بارداری انسانی می‌باشد (Casey, ۱۹۸۲a، ۱۹۸۲b).

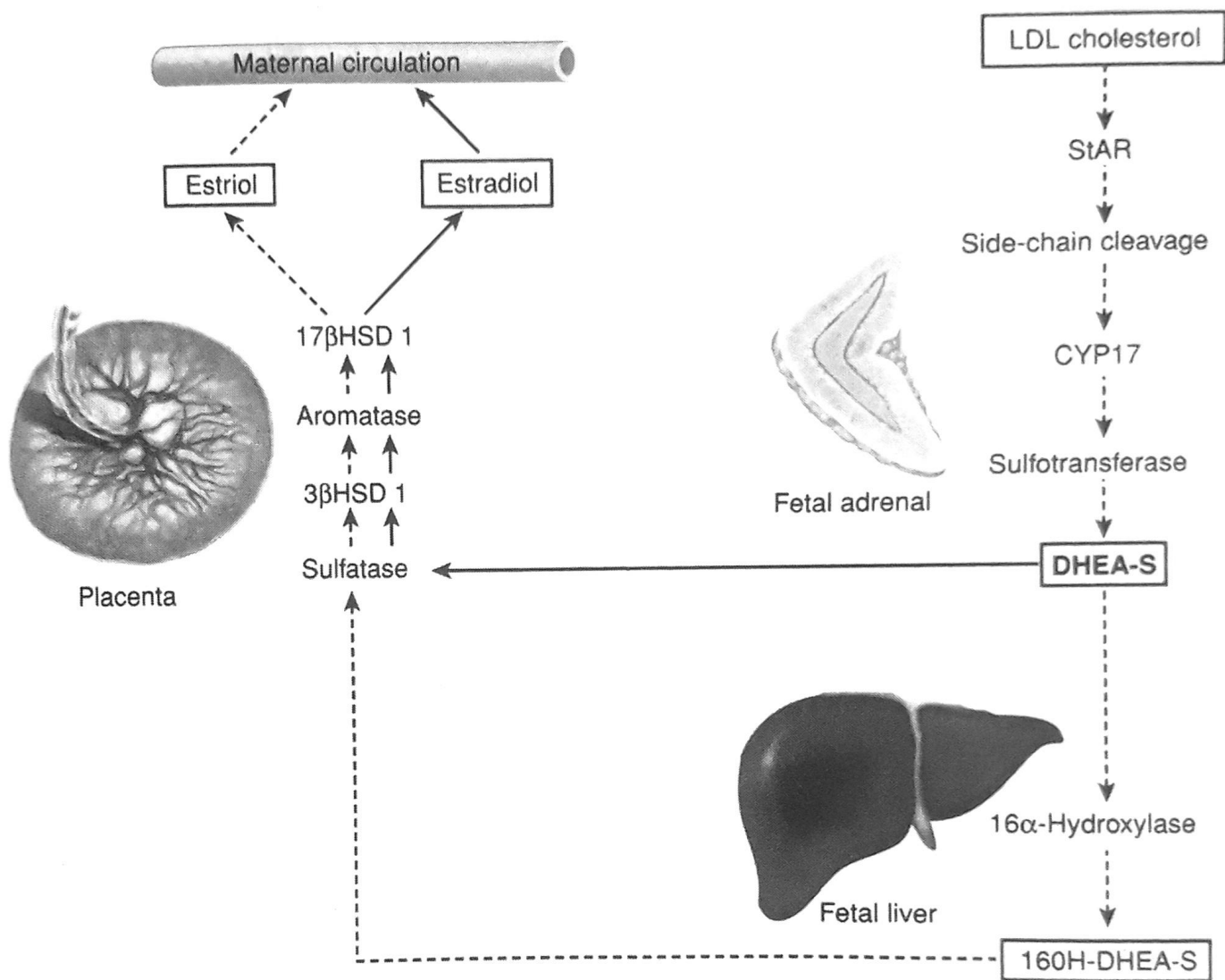
تولید استروژن در جفت

در ۲ تا ۴ هفته اول بارداری، سطوح رو به افزایش hCG موجب حفظ تولید استرادیول در جسم زرد مادر می‌گردند. فعالیت‌های عملکردی تخمدان‌های مادر مانند تولید پروژسترون و استروژن‌ها در هفته هفتم بارداری کاهش چشمگیری می‌یابد. در این زمان نوعی دوره گذر لوتئال - جفتی ایجاد می‌شود، به طوری که تا هفته هفتم، بیش از ۵۰٪ از استروژن موجود در گردش خون مادری توسط جفت تولید شده است (MacDonald, ۱۹۶۵a؛ Siiteri, ۱۹۶۳، ۱۹۶۶). جفت مقادیر فراوانی از استروژن را می‌سازد. در نزدیکی ترم، بارداری طبیعی انسانی یک وضعیت هیپر استروژنیک محسوب می‌شود. میزان استروژن تولید شده توسط سن‌سی‌شیوتروفوبلاست در هفته‌های آخر بارداری، معادل با استروژن تولیدی در یک روز توسط تخمدان‌های حداقل هزار زن دارای تخمک‌گذاری است. وضعیت هیپر استروژنیک با خروج جفت سریعاً خاتمه پیدا می‌کند.

بیوسنتز

در تروفوبلاست انسان، نه کلسترول و نه پروژسترون، هیچ یک نمی‌توانند پیش‌سازی برای بیوسنتز استروژن باشند. یک آنزیم حیاتی که برای ساخت استروئیدهای جنسی ضروری است و استروئید ۱۷ آلفا هیدروکسیلازا ۱۷، ۲۰ لیا (CYP17) نام دارد، در جفت انسان بیان نمی‌شود. در نتیجه، تبدیل ۱۷-هیدروکسی پروژسترون (استروئیدهای ۲۱ کربنی) به استروئیدهای ۱۹ کربنی (که پیش‌سازهای اجباری و بی‌واسطه استروژن‌ها هستند) به آندروستن دیون ممکن نمی‌باشد.

استروئیدهای ۱۹ کربنی، یعنی دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEA) و سولفات آن (DHEA-S)، اغلب آندروژن‌های آدرنالی نامیده می‌شوند؛ با این حال این استروئیدها می‌توانند به عنوان پیش‌سازهای استروژن نیز عمل کنند (تصویر ۵-۲۰). Ryan (۱۹۵۹a) دریافت که جفت از ظرفیتی استثنایی و زیاد جهت تبدیل مناسب استروئیدهای ۱۹ کربنی به استرون و استرادیول برخوردار است. تبدیل DHEA-S به استرادیول، نیاز به بیان ۴ آنزیم کلیدی در جفت دارد. محل اصلی این آنزیم‌ها،



تصویر ۵-۲۰. نمایی شماتیک از بیوسنتز استروژن‌ها در جفت انسانی. DHEA-S که به مقدار زیاد در غدد آدرنال جنین تولید می‌شود، در کبد جنین به 16αOHDEH-S تبدیل می‌شود. این استروئیدها، یعنی DHEA-S و 16αOHDEH-S در جفت به استروژن‌هایی مانند ۱۷ بتا استرادیول (E₂) و استریول (E₃) تبدیل می‌شوند. در حوالی ترم، نیمی از E₂ از DHEA-S تولیدی توسط آدرنال جنین، و نیمی از آن از DHEA-S مادری مشتق شده است. از سوی دیگر، ۹۰٪ از E₃ موجود در جفت از 16αOHDEH-S جنین و تنها ۱۰٪ آن از سایر منابع منشأ گرفته است.

جنین با فرد بالغ برابر است. بیش از ۸۵٪ از غده آدرنال جنینی از یک ناحیه جنینی منحصر به فرد تشکیل شده است که ظرفیت بالایی برای بیوسنتز استروئیدها دارد. تولید روزانه استروئیدها توسط غده آدرنال جنینی در حوالی ترم، حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز است. این میزان با ترشح استروئیدی در بالغین در حال استراحت که حدود ۳۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در روز است، قابل مقایسه می‌باشد.

مقادیر وارد شده به گردش خون جنین، به نحو قابل توجهی بالاتر است.

غده آدرنال جنین - تعاملات جفت

غده آدرنال جنینی از لحاظ ظاهری، عملکردی و فیزیولوژیک ارگان‌های قابل توجهی می‌باشند. در زمان ترم، وزن غده آدرنال

LDL (turnover) در بالغین می‌باشد. غدد آدرنال جنین، می‌توانند کلسترول را از آستات بسازند. تمامی آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز کلسترول، در مقایسه با غده آدرنال بالغین، افزایش یافته‌اند (Rainey, ۲۰۰۱). بنابراین میزان تولید نوپدید (de novo) کلسترول توسط بافت آدرنال جنین بسیار بالاست؛ هر چند، این مقدار بالا نیز نمی‌تواند استروئید تولید شده توسط این غده را توجیه نماید. بنابراین کلسترول بایستی از گردش خون جنینی و اصولاً LDL برداشته شود (Simpson, ۱۹۷۹؛ ۱۹۸۲، ۱۹۸۱b، Car).

بخش عمده کلسترول در پلاسمای جنین از ساخت نوپدید آن در کبد جنین حاصل می‌شود (Carr, ۱۹۸۴). میزان اندک LDL در پلاسمای جنینی در اثر اختلال در ساخت LDL جنینی ایجاد نمی‌شود، بلکه ناشی از استفاده سریع از LDL توسط غدد آدرنال جنینی جهت استروئیدسازی می‌باشد (Parker, ۱۹۸۰، ۱۹۸۳).

■ شرایط جنینی که بر تولید استروژن مؤثرند

شرایط متعددی که بر جنین اثر می‌گذارند، ممکن است دسترسی به سوبستراها را جهت ساخت استروئید در جفت تغییر دهند و لذا بر وابستگی متقابل رشد و نمو جنین و عملکرد جفت تأکید می‌ورزند.

مرگ جنین انسان موجب کاهش قابل توجهی در سطوح استروژن‌های ادراری می‌گردد. علاوه بر آن، ثابت شده که پس از لیگاتور نمودن بند ناف و باقی ماندن جفت و جنین در محل خود، کاهش فوری و چشمگیری در تولید استروژن‌های جفتی روی می‌دهد (Cassmer, ۱۹۵۹). مع‌هذا، تولید پروژسترون توسط جفت پس از بستن بند ناف نیز حفظ می‌شود. پژوهشگران نتیجه‌گیری کرده‌اند که منبع مهمی از پیش‌سازهای ضروری جهت بیوسنتز استروژن جفتی (ولی نه پروژسترون) در اثر مرگ جنین حذف می‌شود.

جنین‌های اناستفال غدد آدرنال آتروفیه و کوچک دارند که ناشی از فقدان عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز می‌باشد و در نتیجه تحریک آدرنال توسط ACTH انجام نمی‌شود. فقدان ناحیه جنینی قشر آدرنال مسبب عدم تشکیل استروژن‌ها (به‌خصوص استریول) می‌شود چرا که پیش‌سازهای استروئیدی C19 در دسترس نیستند، در حقیقت، سطوح استروژن ادراری در

این ناحیه جنینی در نخستین سال زندگی، از دست می‌رود؛ و در بزرگسالان وجود ندارد. رشد غده آدرنال جنین، علاوه بر ACTH، تحت تأثیر فاکتورهای ترشح شده از جفت نیز قرار دارد. ادامه رشد غده آدرنال جنین در سراسر بارداری و تحلیل سریع این غدد بلافاصله پس از تولد و خروج جفت موید مطلب فوق است.

■ ساخت استریول در جفت

محصولات استروژنی آزاد شده از جفت، به ماهیت سوبسترای موجود در جنین در حال رشدونمو بستگی دارند. استرادیول استروژن اصلی موجود در گردش خون در زمان ترم می‌باشد. علاوه بر آن، سطوح قابل توجه استریول و استرول (estrol) در گردش خون مادری یافت شده و به ویژه در اواخر بارداری افزایش می‌یابند (تصویر ۱۹-۵). این اشکال هیدروکسیله استروژن، با استفاده از سوبستراهای ایجاد شده در اثر تلاش‌های مشترک غدد آدرنال و کبد جنین، در جفت تولید می‌شوند. کبد جنین مقادیر فراوانی از آنزیم ۱۶ آلفا هیدروکسیلاز را بیان می‌کند که بر استروئیدهای مشتق از آدرنال مؤثر است. Ryan (۱۹۵۹b) و MacDonald و Siiteri (۱۹۶۵b) دریافتند که استروئیدهای ۱۹ کربنی ۱۶ آلفا هیدروکسیله شده، به ویژه ۱۶ آلفا هیدروکسی دهیدرواپی‌آندروسترون (16-OHDHEA) توسط بافت جفت به استریول تبدیل می‌شوند. بنابراین، افزایش نامتناسب تولید استریول در طی بارداری، در اثر ساخت استریول در جفت روی می‌دهد که عمدتاً از 16-OHDHEA-S مشتق از پلازما ساخته می‌شود. در بارداری طبیعی انسان در نزدیکی ترم، جنین منبع ۹۰٪ از پیش‌سازهای استریول و استرول جفتی به شمار می‌رود. استریول و استرول مادری، توسط پیش‌سازهای استروئیدی تولید می‌شوند که تقریباً تنها در جنین ساخته می‌شوند؛ لذا، سنجنش این استروئیدها در گذشته به عنوان شاخصی از سلامت جنین به شمار می‌رفت. هر چند، حساسیت و ویژگی پایین این تست‌ها، باعث عدم کاربرد آنها شده است.

■ پیش‌ساز استروئیدی در غده آدرنال جنین

کلسترول، پیش‌ساز استروئیدسازی در غده آدرنال جنین به شمار می‌رود. میزان بیوسنتز استروئید در غده آدرنال جنین به قدری زیاد است که تنها استروئیدسازی آن معادل با $\frac{1}{4}$ کل بازگردش

اریترو بلاستوز جنینی در برخی موارد از آلوایمونیزاسیون شدید آنتی ژن D جنین، سطوح استروژن‌ها در پلاسمای مادری می‌تواند منجر به افزایش شود. این امر احتمالاً ناشی از افزایش وزن جفت (هیپرتروفی) است، که ممکن است با این نوع آنمی همولیتیک جنین همراه باشد (فصل ۱۵).

■ شرایط مادری که بر تولید استروژن جفتی مؤثرند

درمان با گلوکوکورتیکوئید در زنان باردار موجب کاهش چشمگیری در ساخت استروژن جفتی می‌گردد. گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار ترشح ACTH توسط غدد هیپوفیز مادر و جنین می‌گردند؛ این امر موجب کاهش ترشح پیش‌ساز استروژن جفتی (DHEA-S) از غدد آدرنال در مادر و جنین می‌گردد.

در زنان باردار مبتلا به بیماری آدیسون، میزان استروژن ادراری مادر کاهش یافته است (Baulieu, ۱۹۵۶). این کاهش اساساً بر ساخت استریول مؤثر است. مشارکت آدرنال جنین در ساخت استریول، به ویژه در اواخر بارداری، از لحاظ کمی اهمیت بسیار بیشتری دارد.

تومورهای آندروژن‌ساز در مادر با افزایش سطح آندروژن در جفت تظاهر می‌کنند. خوشبختانه، جفت در آروماتیزه کردن استروئیدهای ۱۹ کربنه بسیار موفق عمل می‌کند. به عنوان مثال، Edman و همکاران (۱۹۸۱) دریافتند که تمامی آندروستن دیونی که به فضای بین پرزی وارد می‌شود، توسط سن‌سی شیوتروفوبلاست برداشته شده و به استرادیول تبدیل می‌شود و هیچیک از این استروئیدهای ۱۹ کربنی به جنین نمی‌رسند. دوم اینکه، مردانه‌شدن یک جنین مؤث در زن بارداری که مورد شناخته شده ابتلاء به تومور تخمدانی آندروژن‌ساز است، نسبتاً نادر می‌باشد. جفت به طور مؤثر استروئیدهای ۱۹ کربنه و قابل آروماتیزه شدن (شامل تستوسترون) را به استروژن‌ها تبدیل کرده و لذا مانع از انتقال آنها از راه جفت می‌گردد. در حقیقت، ممکن است جنینهای مؤث مردانه شده (virilized)، در زنان مبتلا به تومور آندروژن‌ساز، مواردی باشند که در آنها یک آندروژن استرویدی ۱۹ کربنه و غیرقابل آروماتیزه شدن، توسط تومور تولید می‌شود (مثلاً ۵ ألفا دی‌هیدروتستوسترون). توجیه دیگر این است که تستوسترون در مراحل بسیار ابتدایی بارداری به میزانی تولید می‌شود که از ظرفیت آروماتاز جفتی در آن زمان

زنان باردار مبتلا به جنین انانسهال حدوداً ۱۰ درصد میزان آن در خانم‌های باردار طبیعی می‌باشد (Frandsen, ۱۹۶۱). در جنین انانسهال، تقریباً تمام استروژن تولید شده به دنبال استفاده جفت از DHEA-S پلاسمای مادر می‌باشد.

هیپولاژی مادرزادی قشر آدرنال جنین، احتمالاً در یک مورد از هر ۱۲۵۰۰ تولد روی می‌دهد (McCabe, ۲۰۰۱). تولید استروژن در این بارداری‌ها محدود است؛ این امر نشان‌دهنده عدم وجود پیش‌سازهای ۱۹ کربنی می‌باشد.

کمبود سولفاتاز جنینی - جفتی با سطوح بسیار پایین استروژن در بارداری‌هایی که از سایر جهات طبیعی هستند، همراه است (France, ۱۹۶۹). کمبود سولفاتاز موجب مهار هیدرولیز استروئید سولفات‌های ۱۹ کربنی می‌شود؛ این واکنش، نخستین گام آنزیمی در استفاده جفت از این پره‌هورمون‌های در گردش برای بیوستز استروژن محسوب می‌شود. این کمبود یک اختلال وابسته به X بوده و تمامی جنین‌های مبتلا مذکر هستند. این بیماری به طور تخمینی در ۱ مورد از هر ۲۰۰۰ تا ۵۰۰۰ تولد روی می‌دهد و با تأخیر در شروع زایمان همراه است. این بیماری همچنین با بروز ایکتیوز در مراحل بعدی زندگی مردان مبتلا همراه است (Bradshaw, ۱۹۸۶).

کمبود آروماتاز جنینی - جفتی یک اختلال اتوزوم مغلوب است که در آن افراد قادر به ساخت استروژن‌های درون‌زاد نیستند (Simpson, ۲۰۰۰; Grumbach, ۲۰۱۱). DHEA-S آدرنال جنین، در جفت به آندروستن دیون تبدیل می‌شود؛ ولی در صورت کمبود آروماتاز جفتی، آندروستن دیون نمی‌تواند به استرادیول تبدیل شود. بجای آن، متابولیت‌های آندروژنی مربوط به DHEA تولید شده در جفت، شامل آندروستن دیون و مقداری تستوسترون، به جریان خون مادر یا جنین و یا هر دو ترشح شده و موجب مردانه‌شدن (virilization) مادر و جنین مؤث می‌شوند (Belgorosky, ۲۰۰۹; Harada, ۱۹۹۲; Shozu, ۱۹۹۱).

غربالگری تریزومی ۲۱ (سندرم داون) در سه ماهه دوم برای سطوح غیرطبیعی hCG، آلفا فیتوپروتئین و سایر آنالیت‌ها، در حال حاضر عمومیت یافته است (فصل ۱۴). در نتیجه مشخص شده است که میزان استریول سرمی غیرکونژوگه در بارداری‌های با جنین مبتلا به سندرم داون، پایین است (Benn, ۲۰۰۲). دلیل احتمالی این امر، تشکیل ناکافی استروئیدهای ۱۹ کربنی در غدد آدرنال این جنین‌های تریزومیک می‌باشد.

- mon-like messenger ribonucleic acid and immunoreactive peptide are present in human testis and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 75:281, 1992
- Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S, et al: Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy* 22(1):45, 2003
- Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, et al: Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcif Tissue Int* 54:195, 1994
- Bhaumick B, Dawson EP, Bala RM: The effects of insulin-like growth factor-1 and insulin on placental lactogen production by human term placental explants. *Biochem Biophys Res Commun* 144:674, 1987
- Bleker O, Kloostermans G, Mieras D, et al: Intervillous space during uterine contractions in human subjects: an ultrasonic study. *Am J Obstet Gynecol* 123:697, 1975
- Bogic LV, Mandel M, Bryant-Greenwood GD: Relaxin gene expression in human reproductive tissues by in situ hybridization. *J Clin Endocrinol Metab* 80:130, 1995
- Bonagura TW, Babishkin JS, Aberdeen GC, et al: Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous placental vascular endothelial growth factor and $\alpha 1 \beta 1$ integrins. *Endocrinology* 153(6):2897, 2012
- Bonenfant M, Provost PR, Drolet R, et al: Localization of type 1 17β -hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and protein in syncytiotrophoblasts and invasive cytotrophoblasts in the human term villi. *J Endocrinol* 165:217, 2000
- Borell U, Fernstrom I, Westman A: An arteriographic study of the placental circulation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 18:1, 1958
- Bourne GL: *The Human Amnion and Chorion*. Chicago, Year Book, 1962
- Boyd JD, Hamilton WJ: *The Human Placenta*. Cambridge, England, Heffer, 1970
- Bradshaw KD, Carr BR: Placental sulfatase deficiency: maternal and fetal expression of steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. *Obstet Gynecol Surv* 41:401, 1986
- Brosens I, Dixon H: The anatomy of the maternal side of the placenta. *Eur J Endocrinol* 73:357, 1963
- Bryant-Greenwood GD: The extracellular matrix of the human fetal membranes: structure and function. *Placenta* 19:1, 1998
- Carr BR, Ohashi M, Simpson ER: Low density lipoprotein binding and de novo synthesis of cholesterol in the neocortex and fetal zones of the human fetal adrenal gland. *Endocrinology* 110:1994, 1982
- Carr BR, Porter JC, MacDonald PC, et al: Metabolism of low density lipoprotein by human fetal adrenal tissue. *Endocrinology* 107:1034, 1980
- Carr BR, Sadler RK, Rochelle DB, et al: Plasma lipoprotein regulation of progesterone biosynthesis by human corpus luteum tissue in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 52:875, 1981a
- Carr BR, Simpson ER: Cholesterol synthesis by human fetal hepatocytes: effect of lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 150:551, 1984
- Carr BR, Simpson ER: Lipoprotein utilization and cholesterol synthesis by the human fetal adrenal gland. *Endocr Rev* 2:306, 1981b
- Carson DD: The glycobiology of implantation. *Front Biosci* 7:d1535, 2002
- Carvajal JA, Delpiano AM, Cuello MA, et al: Mechanical stretch increases brain natriuretic peptide production and secretion in the human fetal membranes. *Reprod Sci* 20(5):597, 2013
- Casey ML, Delgadillo M, Cox KA, et al: Inactivation of prostaglandins in human decidua vera (parietalis) tissue: substrate specificity of prostaglandin dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 160:3, 1989
- Casey ML, Hemsell DL, MacDonald PC, et al: NAD⁺-dependent 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase activity in human endometrium. *Prostaglandins* 19:115, 1980
- Casey ML, MacDonald PC: Extraadrenal formation of a mineralocorticosteroid: deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate biosynthesis and metabolism. *Endocr Rev* 3:396, 1982a
- Casey ML, MacDonald PC: Metabolism of deoxycorticosterone and deoxycorticosterone sulfate in men and women. *J Clin Invest* 70:312, 1982b
- Casey ML, MacDonald PC: The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: modulation by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod* 11(Suppl 2):62, 1996

بیشتر است.

در مول هیداتیدیفورم کامل و نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری، جنین وجود ندارد و در نتیجه آدرنال جنینی برای پیش‌سازهای استروئیدی ۱۹ کربنی جهت بیوسنتز استروژن در تروفوبلاست نیز وجود ندارد. در نتیجه، تولید استروژن جفتی محدود به استفاده از استروئیدهای ۱۹ کربنی در پلاسمای مادری می‌باشد و بنابراین استروژن تولیدی، عمدتاً استرادیول می‌باشد (MacDonald، ۱۹۶۴، ۱۹۶۶).

منابع

- Abel MH: Prostanoids and menstruation. In Baird DT, Michie EA (eds): *Mechanisms of Menstrual Bleeding*. New York, Raven, 2002
- Albrecht ED, Pepe GJ: Steroid hormone regulation of angiogenesis in the primate endometrium. *Front Biosci* 8:D416, 2003
- Ancelin M, Bureau-Lozano H, Meduri G, et al: A dynamic shift of VEGF isoforms with a transient and selective progesterone-induced expression of VEGF189 regulates angiogenesis and vascular permeability in human uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:6023, 2002
- Aplin JD: MUC-1 glycosylation in endometrium: possible roles of the apical glycocalyx at implantation. *Hum Reprod* 2:17, 2003
- Apps R, Sharkey A, Gardner L, et al: Ex vivo functional responses to HLA-G differ between blood and decidual NK cells. *Mol Hum Reprod* 17(9):577, 2011
- Arici A, Head JR, MacDonald PC, et al: Regulation of interleukin-8 gene expression in human endometrial cells in culture. *Mol Cell Endocrinol* 94:195, 1993
- Arici A, MacDonald PC, Casey ML: Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in human endometrial cells in cultures. *Mol Cell Endocrinol* 107:189, 1995
- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, et al: Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 60:365, 1991
- Baker T: A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 158:417, 1963
- Bathgate RA, Samuel CS, Burazin TC, et al: Human relaxin gene 3 (H3) and the equivalent mouse relaxin (M3) gene. Novel members of the relaxin peptide family. *J Biol Chem* 277:1148, 2002
- Baulieu EE, Bricaire H, Jayle MF: Lack of secretion of 17-hydroxycorticosteroids in a pregnant woman with Addison's disease. *J Clin Endocrinol* 16:690, 1956
- Baulieu EE, Dray F: Conversion of 3H-dehydroepiandrosterone (3H-dehydro-delta5-androsten-17-one) sulfate to 3H-estrogens in normal pregnant women. *J Clin Endocrinol* 23:1298, 1963
- Beck T, Schweikhart G, Stolz E: Immunohistochemical location of HPL, SP1 and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age. *Arch Gynecol* 239:63, 1986
- Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, et al: Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res* 72(6):321, 2009
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN: *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. Heidelberg, Springer, 2012
- Benn PA: Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 323:1, 2002
- Berry SA, Srivastava CH, Rubiu LR, et al: Growth hormone-releasing hor-

- Cassmer O: Hormone production of the isolated human placenta. Studies on the role of the foetus in the endocrine functions of the placenta. *Acta Endocrinol Suppl* 32(Suppl 45):1, 1959
- Cervar M, Blaschitz A, Dohr G, et al: Paracrine regulation of distinct trophoblast functions in vitro by placental macrophages. *Cell Tissue Res* 295:297, 1999
- Chenazhi, Nayak NR: Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor. *Semin Reprod Med* 27(1):80, 2009
- Chigusa Y, Kishore AH, Mogami H, et al: Nrf2 activation inhibits effects of thrombin in human amnion cells and thrombin-induced preterm birth in mice. *J Clin Endocrinol Metab* 101(6):2612, 2016
- Cock TA, Auwerx J: Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 362:1572, 2003
- Cole LA: Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 43:2233, 1997
- Connolly OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, et al: Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* 57:339, 2002
- Corbacho AM, Martinez DL, Clapp C: Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 173:219, 2002
- Coya R, Martul P, Algorta J, et al: Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. *Gynecol Endocrinol* 21:27, 2005
- Crawford J: A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis. *BJOG* 66:855, 1959
- Critchley HO, Kelly RW, Baird DT, et al: Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding. *Reprod Biol Endocrinol* 4 Suppl 1:S5, 2006
- Curry TE Jr, Smith MF: Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition. *Semin Reprod Med* 24(4):228, 2006
- Dautzenberg FM, Hauger RL: The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol Sci* 23:71, 2002
- Debiève F, Pampfer S, Thomas K: Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured *in vitro*. *Mol Human Reprod* 6(8):743, 2000
- Diczfalussy E, Troen P: Endocrine functions of the human placenta. *Vitam Horm* 19:229, 1961
- Dombroski RA, Casey ML, MacDonald PC: 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 63:155, 1997
- Duffy DM, Hutchison JS, Stewart DR, et al: Stimulation of primate luteal function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2307, 1996
- Duncan WC, McNeilly AS, Fraser HM, et al: Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy. *Hum Reprod* 11:2291, 1996
- Dunn CL, Critchley HO, Kelly RW: IL-15 regulation in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1898, 2002
- Economos K, MacDonald PC, Casey ML: Endothelin-1 gene expression and protein biosynthesis in human endometrium: potential modulator of endometrial blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 74:14, 1992
- Edman CD, Toofanian A, MacDonald PC, et al: Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: an indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 141:1029, 1981
- Elliott CL, Allport VC, Loudon JA, et al: Nuclear factor-kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod* 7:787, 2001
- Evans J, Salamonsen LA: Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord* 13(4):277, 2012
- Faas MM, de Vos P: Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta* 56:44, 2017
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al: Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 7:1342, 1992
- Ferency A: Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. 1. Scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 124:64, 1976
- Filicori M, Santoro N, Merriam GR, et al: Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1136, 1986
- Fisk NM, MacLachlan N, Ellis C, et al: Absent end-diastolic flow in first trimester umbilical artery. *Lancet* 2:1256, 1988
- Florio P, Franchini A, Reis FM, et al: Human placenta, chorion, amnion and decidua express different variants of corticotropin-releasing factor receptor messenger RNA. *Placenta* 21:32, 2000
- Florio P, Mezzesimi A, Turchetti V, et al: High levels of human chromogranin A in umbilical cord plasma and amniotic fluid at parturition. *J Soc Gynecol Invest* 9:32, 2002
- France JT, Liggins GC: Placental sulfatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 29:138, 1969
- Frandsen VA, Stakemann G: The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy: hormone excretion in pregnancy with anencephalic foetus. *Acta Endocrinol* 38:383, 1961
- Fraser HM, Wulff C: Angiogenesis in the primate ovary. *Reprod Fertil Dev* 13:557, 2001
- Fu B, Li X, Sun R, et al: Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(3):E231, 2013
- Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, et al: Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(5):554, 2005
- Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, et al: HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol* 32:311, 2002
- Garcia-Velasco JA, Arici A: Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 71:983, 1999
- Gargett CE, Rogers PA: Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 121:181, 2001
- Genazzani AR, Fraioli F, Hurlimann J, et al: Immunoreactive ACTH and cortisol plasma levels during pregnancy. Detection and partial purification of corticotrophin-like placental hormone: the human chorionic corticotrophin (HCC). *Clin Endocrinol (Oxf)* 4:1, 1975
- Genbacev O, Radkovic M, Kraincanic M, et al: Effect of prostaglandin PGE2alpha on the synthesis of placental proteins and human placental lactogen (HPL). *Prostaglandins* 13:723, 1977
- Georgia S, Bhushan A: Pregnancy hormones boost beta cells via serotonin. *Nat Med* 16(7):756, 2010
- Germain A, Attaroglu H, MacDonald PC, et al: Parathyroid hormone-related protein mRNA in avascular human amnion. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1173, 1992
- Gibson DA, Simitsidelis I, Cousins FL, et al: Intracrine androgens enhance decidualization and modulate expression of human endometrial receptivity genes. *Sci Rep* 286, 2016
- Golander A, Hurley T, Barrett J, et al: Prolactin synthesis by human chorion-decidual tissue: a possible source of prolactin in the amniotic fluid. *Science* 202:311, 1978
- Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, et al: HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. *Mol Hum Reprod* 6:535, 2000
- Gougeon A: Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17:121, 1996
- Greer LG, Casey BM, Halvorson LM, et al: Antithyroid antibodies and parity: further evidence for microchimerism in autoimmune thyroid disease. *Am J Obstet Gynecol* 205(5):471.e1, 2011
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al: Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1401, 1996
- Grumbach MM: Aromatase deficiency and its consequences. *Adv Exp Med Biol* 707:19, 2011
- Grumbach MM, Kaplan SL: On placental origin and purification of chorionic growth hormone prolactin and its immunoassay in pregnancy. *Trans N Y Acad Sci* 27:167, 1964
- Guadillo O, Caminos J, Blanco M, et al: Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 142:788, 2001
- Gubbay O, Critchley HO, Bowen JM, et al: Prolactin induces ERK phosphorylation in epithelial and CD56(+) natural killer cells of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2329, 2002
- Gurpide E, Schwiers J, Welch MT, et al: Fetal and maternal metabolism of estradiol during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 26:1355, 1966
- Gurpide E, Tseng J, Escarcena L, et al: Fetomaternal production and transfer of progesterone and uridine in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 113:21, 1972
- Guzelloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS: The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med* 27(1):62, 2009
- Hafez HS, Ludwig H, Metzger H: Human endometrial fluid kinetics as observed by scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 122:929, 1975
- Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al: Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal maternal interface. *Nat Med* 12:1065, 2006
- Hansell DJ, Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC: Expression of the human relaxin H1 gene in the decidua, trophoblast, and prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 72:899, 1991

- Harada N, Ogawa H, Shozu M, et al: Biochemical and molecular genetic analyses on placental aromatase (P-450AROM) deficiency. *J Biol Chem* 267:4781, 1992
- Henson MC, Castracane VD: Leptin: roles and regulation in primate pregnancy. *Semin Reprod Med* 20:113, 2002
- Hershman JM: Human chorionic gonadotropin and the thyroid: Hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 9:653, 1999
- Herrig AT: The placenta: some new knowledge about an old organ. *Obstet Gynecol* 20:859, 1962
- Hillier SG: Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 179:39, 2001
- Horgan CE, Roumimper H, Tucker R, et al: Altered decorin and Smad expression in human fetal membranes in PPRM. *Biol Reprod* 91(5):105, 2014
- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, et al: Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 142:4163, 2001
- Hoshina M, Boothby M, Boime I: Cytological localization of chorionic gonadotropin alpha and placental lactogen mRNAs during development of the human placenta. *J Cell Biol* 93:190, 1982
- Hrcinsson JG, Scott JE, Rasmussen C, et al: Growth differentiation factor-9 promotes the growth, development, and survival of human ovarian follicles in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 87:316, 2002
- Hudson P, Haley J, John M, et al: Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin. *Nature* 301:628, 1983
- Hudson P, John M, Crawford R, et al: Relaxin gene expression in human ovaries and the predicted structure of a human preprorelaxin by analysis of cDNA clones. *EMBO J* 3:2333, 1984
- Hunt JS, Orr HT: HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J* 6:2344, 1992
- Iwashita M, Kudo Y, Shinzaki Y, et al: Gonadotropin-releasing hormone increases serum human chorionic gonadotropin in pregnant women. *Endocr J* 40:539, 1993
- Jeffrey J: Collagen and collagenase: pregnancy and parturition. *Semin Perinatol* 15:118, 1991
- Johnson EL, Chakraborty R: Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines. *Retrovirology* 9:101, 2012
- Johnson PM, Christmas SE, Vince GS: Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod* 14(suppl 2):26, 1999
- Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, et al: TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction* 132:217, 2006
- Jones SA, Brooks AN, Challis JR: Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 68:825, 1989a
- Jones SA, Challis JR: Local stimulation of prostaglandin production by corticotropin-releasing hormone in human fetal membranes and placenta. *Biochem Biophys Res Commun* 159:192, 1989b
- Kaipia A, Hsueh AJ: Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 59:349, 1997
- Kane N, Kelly R, Saunders PTK, et al: Proliferation of uterine natural killer cells is induced by hCG and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 150(6):2882, 2009
- Kaneko Y, Murphy CR, Day ML: Extracellular matrix proteins secreted from both the endometrium and the embryo are required for attachment: a study using a co-culture model of rat blastocysts and Ishikawa cells. *J Morphol* 274(1):63, 2013
- Katzenellenbogen BS, Sun J, Harrington WR, et al: Structure-function relationships in estrogen receptors and the characterization of novel selective estrogen receptor modulators with unique pharmacological profiles. *Ann NY Acad Sci* 949:6, 2001
- Kaufmann P, Scheffen I: Placental development. In Polin R, Fox W (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992
- Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, et al: Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 16(7):804, 2010
- King BF, Menton DN: Scanning electron microscopy of human placental villi from early and late in gestation. *Am J Obstet Gynecol* 122:824, 1975
- Kralem Z, Sadeh O, Blidie DL, et al: Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 3',5'-monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 79:595, 1994
- Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, et al: Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 3:101, 1984
- Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV: A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med* 19:63, 2001
- La Cava A, Alvisi C, Matarrese G: Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 82:4, 2004
- LeBouteiller P, Solier C, Proll J, et al: Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? *Hum Reprod Update* 5:223, 1999
- Lessey BA, Castelbaum AJ: Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 3:107, 2002
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al: Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 63:535, 1995
- Liao S, Vickers MH, Taylor RS, et al: Human placental growth hormone is increased in maternal serum at 20 weeks of gestation in pregnancies with large-for-gestation-age babies. *Growth Factors* 34(5-6):203, 2016
- Licht P, Russu V, Wildt I: On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 19:37, 2001
- Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al: Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 78:221, 2002
- Lobo SC, Srisuparp S, Peng X, et al: Uterine receptivity in the baboon: modulation by chorionic gonadotropin. *Semin Reprod Med* 19:69, 2001
- Loke YM, King A: *Human Implantation*. Cell Biology and Immunology Cambridge, Cambridge University Press, 1995
- Loquet P, Broughton-Pipkin F, Symonds E, et al: Blood velocity waveforms and placental vascular formation. *Lancet* 2:1252, 1988
- Luo S, Yu H, Wu D, et al: Transforming growth factor β 1 inhibits steroidogenesis in human trophoblast cells. *Molecular Human Reproduction* 8(3):318, 2002
- MacDonald PC: Placental steroidogenesis. In Wynn RM (ed): *Fetal Homeostasis*, Vol. 1. New York, New York Academy of Sciences, 1965a
- MacDonald PC, Siiteri PK: Origin of estrogen in women pregnant with an anencephalic fetus. *J Clin Invest* 44:465, 1965b
- MacDonald PC, Siiteri PK: Study of estrogen production in women with hydatidiform mole. *J Clin Endocrinol Metab* 24:685, 1964
- MacDonald PC, Siiteri PK: The in vivo mechanisms of origin of estrogen in subjects with trophoblastic tumors. *Steroids* 8:589, 1966
- Macklon NS, Fauser BC: Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human. *Arch Med Res* 32:595, 2001
- Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, et al: Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol* 181:1869, 2008
- Marcellin L, Schmitz T, Messaoudene M, et al: Immune modifications in fetal membranes overlying the cervix precede parturition in humans. *J Immunol* 198(3):1345, 2017
- Markee J: Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. *Contrib Embryol* 28:219, 1940
- Maruo T, Ladines-Llave CA, Matsuo H, et al: A novel change in cytologic localization of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen in first-trimester placenta in the course of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 167:217, 1992
- Maybin JA, Critchley HO: Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update* 21(6):748, 2015
- McCabe ER: Adrenal hypoplasias and aplasias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WE, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 2001
- McCombs H, Craig M: Decidual necrosis in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 24:436, 1964
- McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB: Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science* 220:306, 1983
- McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, et al: Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *J Clin Invest* 68:306, 1981
- Mesiano S: The endocrinology of human pregnancy and feroplacental neuroendocrine development. In Strauss JF, Barbieri RL (eds): *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2009
- Mi Y, Wang W, Zhang C, et al: Autophagic degradation of collagen 1A1 by cortisol in human amnion fibroblasts. *Endocrinology* 158(4):1005, 2017
- Miller-Lindholm AK, LaBenz CJ, Ramey J, et al: Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta. *Endocrinology* 138:5459, 1997
- Moffett-King A: Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2:656, 2002
- Mogami H, Keller PW, Shi H, et al: Effect of thrombin on human amnion mesenchymal cells, mouse fetal membranes, and preterm birth. *J Biol Chem* 289(19):13295, 2014
- Mogami H, Kishore AH, Shi H, et al: Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteinases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. *J Biol Chem* 288(3):1953, 2013
- Moore JJ, Dubyak GR, Moore RM, et al: Oxytocin activates the inositol phospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology* 123:1771, 1988

- Moore KL, Persaud TV, Torchia MG (eds): The Developing Human. Clinically Oriented Embryology, 9th ed. Philadelphia, Saunders, 2013
- Moore RM, Redline RW, Kumar D, et al: Differential expression of fibulin family proteins in the para-cervical weak zone and other areas of human fetal membranes. *Placenta* 30(4):335, 2009
- Morish DW, Bhardwaj D, Paras MT: Transforming growth factor beta 1 inhibits placental differentiation and human chorionic gonadotropin and human placental lactogen secretion. *Endocrinology* 129(1):22, 1991
- Morish DW, Marusyk H, Siy O: Demonstration of specific secretory granules for human chorionic gonadotropin in placenta. *J Histochem Cytochem* 35:93, 1987
- More PA, Balleine RL, McGowan EM, et al: Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2963, 1999
- More PA, Balleine RL, McGowan EM, et al: Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod* 15(suppl 3):48, 2000
- Navot D, Bergh P: Preparation of the human endometrium for implantation. *Ann NY Acad Sci* 622:212, 1991
- Nemeth E, Tashima LS, Yu Z, et al: Fetal membrane distention: I. Differentially expressed genes regulated by acute distention in amniotic epithelial (WISH) cells. *Am J Obstet Gynecol* 182:50, 2000
- Nguyen H, Dubernard G, Aractingi S, et al: Feto-maternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev* 2:111, 2006
- Nicholson RC, King BR: Regulation of CRH gene expression in the placenta. *Front Horm Res* 27:246, 2001
- Nikas G: Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Hum Reprod* 2:37, 2003
- Nusken E, Wohlfarth M, Lippach G, et al: Reduced perinatal leptin availability may contribute to adverse metabolic programming in a rat model of uteroplacental insufficiency. *Endocrinology* 157(5):1813, 2016
- Ny T, Wahlberg P, Brandstrom JJ: Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems. *Mol Cell Endocrinol* 187:29, 2002
- O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB, et al: Embryonic hatching enzyme stypsin/ISP1 is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. *Mol Reprod Dev* 62:328, 2002
- Odagiri E, Sherrell BJ, Mount CD, et al: Human placental immunoreactive corticotropin, lipotropin, and beta-endorphin: evidence for a common precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:2027, 1979
- Parker CR Jr, Carr BR, Simpson ER, et al: Decline in the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in human fetal plasma near term. *Metabolism* 32:919, 1983
- Parker CR Jr, Simpson ER, Bilheimer DW, et al: Inverse relation between low-density lipoprotein-cholesterol and dehydroisoandrosterone sulfate in human fetal plasma. *Science* 208:512, 1980
- Patel N, Alsat E, Igout A, et al: Glucose inhibits human placental GH secretion, in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1743, 1995
- Peluso JJ: Non-genomic actions of progesterone in the normal and neoplastic mammalian ovary. *Semin Reprod Med* 25:198, 2007
- Peng B, Zhu H, Klausen C, et al: GnRH regulates trophoblast invasion via RUNX2-mediated MMP2/9 expression. *Mol Hum Reprod* 22(2):119, 2016
- Pereira de Sousa FL, Chaiwangyen W, Morales-Prieto DM, et al: Involvement of STAT1 in proliferation and invasiveness of trophoblastic cells. *Reprod Biol* 17(3):218, 2017
- Petraglia F, Florio P, Benedetto C, et al: Urocortin stimulates placental adrenocorticotropin and prostaglandin release and myometrial contractility in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1420, 1999
- Petraglia F, Giardino L, Coukos G, et al: Corticotropin-releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites. *Obstet Gynecol* 75:784, 1990
- Petraglia F, Vaughan J, Vale W: Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5114, 1989
- Petraglia F, Woodruff TK, Borricelli G, et al: Gonadotropin-releasing hormone, inhibin, and activin in human placenta: evidence for a common cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1184, 1992
- Pijnenborg R: Trophoblast invasion. *Reprod Med Rev* 3:53, 1994
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al: Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 4:397, 1983
- Piper KP, McLarnon A, Arrazi J, et al: Functional HY-specific CD8+ T cells are found in a high proportion of women following pregnancy with a male fetus. *Biol Reprod* 76:96, 2007
- PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, et al: Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspective and challenges. *Nat Immunol* 16(4):328, 2015
- Prakash A, Laird S, Tuckerman E, et al: Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 83(6):1758, 2005
- Qin X, Chua PK, Ohira RH, et al: An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin. II. Stromelysin-1 (MMP-3) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1). *Biol Reprod* 56:812, 1997a
- Qin X, Garibay-Tupas J, Chua PK, et al: An autocrine/paracrine role of human decidua relaxin. I. Interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) and tissue plasminogen activator. *Biol Reprod* 56:800, 1997b
- Rahmati M, Petitbarat M, Dubanchet S, et al: Colony stimulating factors 1, 2, 3 and early pregnancy steps: from bench to bedside. *J Reprod Immunol* 109:1, 2015
- Rainey WE, Carr BR, Wang ZN, et al: Gene profiling of human fetal and adult adrenals. *J Endocrinol* 171:209, 2001
- Rajagopalan S, Long EO: Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(50):20596, 2012
- Ramsey EM, Donner MW: Placental Vasculature and Circulation. Philadelphia, Saunders, 1980
- Reyes L, Wolfe B, Golos T: Hofbauer cells: placental macrophages of fetal origin. *Results Probl Cell Differ* 62:45, 2017
- Richards JS: Genetics of ovulation. *Semin Reprod Med* 25(4):235, 2007
- Riddick DH, Luciano AA, Kusmik WF, et al: Evidence for a nonpituitary source of amniotic fluid prolactin. *Fertil Steril* 31:35, 1979
- Riley S, Walton J, Herlick J, et al: The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1001, 1991
- Robidoux J, Simoneau L, St Pierre S, et al: Characterization of neuropeptide Y-mediated corticotropin-releasing factor synthesis and release from human placental trophoblasts. *Endocrinology* 141:2795, 2000
- Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, et al: Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5244, 1988
- Rogers PA, Donoghue JF, Walter LM, et al: Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis. *Reprod Sci* 16(2):147, 2009
- Rosario FJ, Powell TL, Jansson T: Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310(1):R87, 2016a
- Rosario GX, Stewart CL: The multifaceted actions of leukemia inhibitory factor in mediating uterine receptivity and embryo implantation. *Am J Reprod Immunol* 75(3):246, 2016b
- Rowe T, King L, MacDonald PC, et al: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 176:915, 1997
- Ruocco MG, Chaouat G, Florez L, et al: Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol* 5:389, 2014
- Ryan KJ: Biological aromatization of steroids. *J Biol Chem* 234:268, 1959a
- Ryan KJ: Metabolism of C-16-oxygenated steroids by human placenta: the formation of estradiol. *J Biol Chem* 234:2006, 1959b
- Salido EC, Yen PH, Barajas L, et al: Steroid sulfatase expression in human placenta: immunocytochemistry and in situ hybridization study. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1564, 1990
- Saunders PT: Does estrogen receptor beta play a significant role in human reproduction? *Trends Endocrinol Metab* 16:222, 2005
- Saxe A, Dean S, Gibson G, et al: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in venous umbilical cord blood of healthy neonates. *J Perinat Med* 25:288, 1997
- Segaloff A, Sternberg W, Gaskill C: Effects of luteotrophic doses of chorionic gonadotropin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 11:936, 1951
- Short R: Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A "two cell type" theory of ovarian steroid synthesis. *J Endocrinol* 24:59, 1962
- Shozu M, Akasofu K, Harada T, et al: A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 72:560, 1991
- Siiteri PK, MacDonald PC: Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 26:751, 1966
- Siiteri PK, MacDonald PC: The utilization of circulating dehydroisoandrosterone sulfate for estrogen synthesis during human pregnancy. *Steroids* 2:713, 1963
- Siler-Khodr TM: Chorionic peptides. In McNellis D, Challis JRG, MacDonald PC, et al (eds): The Onset of Labor: Cellular and Integrative Mechanisms. Ithaca, Perinatology Press, 1988
- Siler-Khodr TM, Khodr GS: Content of luteinizing hormone-releasing factor in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 130:216, 1978

- Siler-Khodr TM, Khodr GS: Dose response analysis of GnRH stimulation of hCG release from human term placenta. *Biol Reprod* 25:353, 1981
- Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G: Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone level in maternal circulation throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150:376, 1984
- Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AD, et al: Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *J Bone Miner Res* 25(3):594, 2010
- Simoni MK, Jurado KA, Abrahams VM, et al: Zika virus infection of Hofbauer cells. *Am J Reprod Immunol* 77(2):1, 2017
- Simpson ER: Genetic mutations resulting in loss of aromatase activity in humans and mice. *J Soc Gynecol Investig* 7:S18, 2000
- Simpson ER, Burkhardt MF: Acyl CoA:cholesterol acyl transferase activity in human placental microsomes: inhibition by progesterone. *Arch Biochem Biophys* 200:79, 1980
- Simpson ER, Carr BR, Parker CR Jr, et al: The role of serum lipoproteins in steroidogenesis by the human fetal adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 49:146, 1979
- Sipos PL, Rens W, Schlecht H, et al: Uterine vasculature remodeling in human pregnancy involves functional macrochimerism by endothelial colony forming cells of fetal origin. *Stem Cells* 31:1363, 2013
- Soares MJ, Chakraborty D, Renaud SJ, et al: Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell line. *J Reprod Dev* 58(3):283, 2012
- Song Y, Keelan J, France JT: Activin-A stimulates, while transforming growth factor beta 1 inhibits, chorionic gonadotropin production and aromatase activity in cultures human placental trophoblasts. *Placenta* 17(8):603, 1996
- Steele GL, Currie WD, Yuen BH, et al: Acute stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by recombinant human activin-A in first trimester human trophoblast. *Endocrinology* 133:297, 1993
- Stevens AM: Microchimeric cells in systemic lupus erythematosus: targets or innocent bystanders? *Lupus* 15:820, 2006
- Sugino N, Kashida S, Karube-Harada A, et al: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Reproduction* 123:379, 2002
- Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PTK, et al: The importance of the macrophage within the human endometrium. *J Leukoc Biol* 93(2):217, 2013
- Tomer Y, Huber GK, Davies TF: Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1477, 1992
- Trombly DJ, Woodruff TK, Mayo KE: Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med* 27(1):14, 2009
- Tsai SJ, Wu MH, Chen HM, et al: Fibroblast growth factor-9 is an endometrial stromal growth factor. *Endocrinology* 143:2715, 2002
- Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, et al: Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80:350, 1995
- Tyson JE, Hwang P, Guyda H, et al: Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 113:14, 1972
- Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, et al: Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 26:63, 1970
- Vaskivuo TE, Ottander U, Oduwole O, et al: Role of apoptosis, apoptosis-related factors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human corpus luteum regression. *Mol Cell Endocrinol* 194(1-2):191, 2002
- Vickers MH, Gilmour S, Gertler A, et al: 20-kDa placental hCG-V has diminished diabetogenic and lactogenic activities compared with 22-kDa hCG-N while retaining antilipogenic activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297(3):E629, 2009
- Voltoni C, Battersby S, Novembri R, et al: Urocortin 2 role in placental and myometrial inflammatory mechanisms at parturition. *Endocrinology* 156(2):670, 2015
- Wadhwa PD, Porto M, Garite TJ, et al: Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 179:1079, 1998
- Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA, et al: The human placental lactogen genes: structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocr Rev* 12:316, 1991
- Wallace EM, Swanson IA, McNeilly AS, et al: Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44(1):17, 1996
- Warren W, Silverman A: Cellular localization of corticotrophin releasing hormone in the human placenta, fetal membranes and decidua. *Placenta* 16:147, 1995
- Weetman AP: The immunology of pregnancy. *Thyroid* 9:643, 1999
- Wehmann RE, Nisula BC: Renal clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 50:674, 1980
- Whittle WL, Gibb W, Challis JR: The characterization of human amnion epithelial and mesenchymal cells: the cellular expression, activity and glucocorticoid regulation of prostaglandin output. *Placenta* 21:394, 2000
- Williams PJ, Searle RF, Robson SC, et al: Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. *J Reprod Immunol* 82(1):24, 2009
- Winger EE, Reed JL: The multiple faces of the decidual natural killer cell. *Am J Reprod Immunol* 70:1, 2013
- Wislocki GB, Dempsey EW: Electron microscopy of the human placenta. *Anat Rec* 123:133, 1955
- Wolfahrt S, Kleine B, Rossmannith WG: Detection of gonadotropin releasing hormone and its receptor mRNA in human placental trophoblasts using in situ reverse transcription-polymerase chain reaction. *Mol Hum Reprod* 4:999, 1998
- Wu Z, Horgan CE, Carr O, et al: Biglycan and decorin differentially regulate signaling in the fetal membranes. *Matrix Biol* 34:266, 2014
- Xie L, Sadovsky Y: The function of miR-519d in cell migration, invasion, and proliferation suggests a role in early placentation. *Placenta* 48:34, 2016
- Yan C, Wang P, DeMayo J, et al: Synergistic roles of bone morphogenetic Protein 15 and growth differentiation Factor 9 in ovarian function. *Mol Endocrinol* 15:854, 2001
- Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, et al: Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 78:862, 1994
- Zhang M, Muralimanoharan S, Wortman AC, et al: Primate-specific miR-515 family members inhibit key genes in human trophoblast differentiation and are upregulated in preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(45):E7069, 2016

فصل ۶



@khu_medical ناهنجاری‌های جفت

جفت، گرفته شود (Redline, 2008; Roberts 2008). در جدول ۶-۱ اندیکاسیون‌های بررسی جفت از نظر آناتومی و هیستوپاتولوژی در بیمارستان Parkland آمده است.

جفت نرمال

در زمان ترم، یک جفت نرمال حدود ۴۷۰ گرم وزن دارد، گرد تا بیضی است، قطر حدود ۲۲ سانتی‌متر دارد، و ضخامت آن در وسط حدود ۲/۵ سانتی‌متر است (Benirschke, ۲۰۱۲). جفت شامل یک صفحه‌ی گرد جفتی، پرده‌های خارج جفت، و عروق سه‌گانه بند ناف است. سطح مادری جفت شامل یک صفحه‌ی بازال است که با شیارهایی به نام کوتیلدون به قسمت‌هایی تقسیم می‌شود. این شیارها، مشخص‌کننده محل سپتاهای داخلی هستند که به فضاهای بین پرزی کشیده می‌شوند، سطح جنینی، صفحه کوریونی است که معمولاً از وسط آن عروق نافی وارد می‌شوند. عروق بزرگ جنینی از عروق بند ناف منشأ می‌گیرند، سپس در سطح کوریونی و قبل از ورود به پرزها به شاخه‌هایی تقسیم می‌شوند. به دنباله‌ی این شاخه‌ها، تقریباً تمام شریان‌های جنینی از روی وریدها عبور می‌کنند. صفحه کوریونی و عروق آن به وسیله آمیون نازکی پوشیده شده‌اند، که به راحتی بعد از زایمان جدا می‌شود.

مؤسسه آمریکایی اولتراسوند در پزشکی (۲۰۱۳) توصیه کرد که محل جفت و ارتباط آن با سوراخ داخلی سرویکس در معاینات سونوگرافی قبل از تولد بررسی شود. از نظر سونوگرافی، جفت نرمال هموزن است، ۲ تا ۴ سانتی‌متر ضخامت دارد، روی میومتر قرار می‌گیرد و به داخل ساک آمنیوتیک برجسته می‌شود. فضای خلف جفت، یک منطقه هاپواکو است که میومتر را از سطح بازال جفت جدا می‌کند و حدود ۱ تا ۲ سانتی‌متر ضخامت

تنوع شکل و اندازه

تشکیل جفت خارج کوریونی

اختلالات گردش خون

طبقه‌بندی جفت

تومورهای جفت

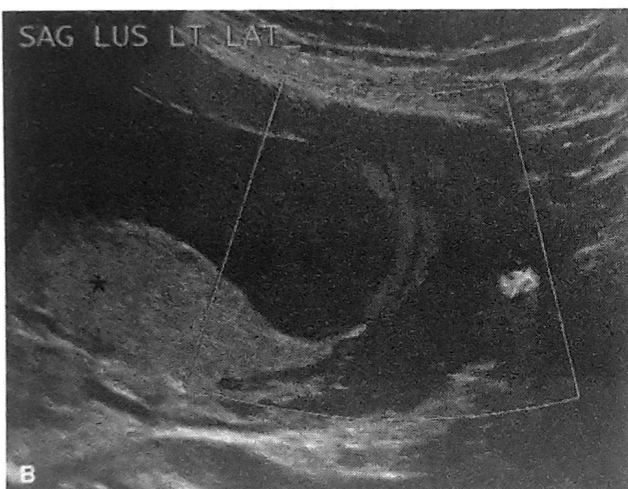
آمنیو کوریون

بند ناف

بعنوان یک قانون، جفت حاشیه‌های گرد یا نسبتاً گرد دارد و هنگامی که در مجاورت سوراخ داخلی سرویکس قرار می‌گیرد، به صورت ساختمانی شبیه نعل اسب در می‌آید که دو شاخه آن تقریباً دوطرف سوراخ را احاطه می‌کند.

J. Whittidge Williams (1903)

جفت در نوع خودش اندامی خارق‌العاده است. همانطور که در فصل ۵ گفته شد، تبادل ضروری بین مادر و جنین ایجاد می‌کند. در حقیقت، آناتومی جفت، فیزیولوژی و ساختمان مولکولی آن از جذاب‌ترین و بیشترین موضوعات تحت مطالعه در مامایی است. طبق نظر اکثر متخصصین، معاینه‌ی روتین جفت توسط یک پاتولوژیست، لزومی ندارد. البته در مورد اینکه کدام جفت‌ها باید از نظر پاتولوژی بررسی شوند، همچنان بحث وجود دارد. برای مثال، کالج پاتولوژیست‌های آمریکا معاینه‌ی معمول جفت در موارد زیادی توصیه می‌کند. (Langston, ۱۹۹۷). اگرچه داده‌های کافی برای حمایت از همه آن موارد وجود ندارد. آنچه مسلم است اینکه جفت و بند ناف باید در اتاق زایمان معاینه شوند. تصمیم به درخواست مطالعه‌ی پاتولوژی باید با توجه به یافته‌های بالینی و



تصویر ۱-۶. لوب فرعی در جفت A. عروق از صفحه اصلی جفت به سمت لوب فرعی کوچک که زیر آن قرار دارد، کشیده می‌شود. B. تصویربرداری سونوگرافی توسط کالر داپلر، نشان‌دهنده آن است که صفحه اصلی جفت به صورت خلفی لانه‌گزینی کرده است (ستاره). لوب فرعی در دیواره قدام رحم، آن سوی حفره آمنیون قرار دارد. عروق به صورت ساختمان‌های پررنگ و کمرنگ لوله‌ای شکل دیده می‌شوند که در داخل پرده‌ها قرار دارند و دو قسمت جفت را به هم متصل می‌کنند.

دارد. بند ناف هم بررسی می‌شود، قسمت‌های ورود آن به جفت و جنین معاینه می‌شود و تعداد عروق آن شمارش می‌شود. بسیاری از ضایعات جفتی می‌توانند با سونوگرافی یا با معاینه تشخیص داده شوند. اما برخی ناهنجاری‌ها نیازمند بررسی هیستوپاتولوژیک جهت تصریح هستند. توضیح جزئیات این موارد، فراتر از بحث این فصل است و علاقه‌مندان می‌توانند به

جدول ۱-۶. برخی از اندیکاسیون‌های بررسی پاتولوژیک جفت

- اندیکاسیون‌های مادری

- جداشدگی جفت
- عفونت‌های قبل از زایمان با خطر برای جنین
- آلوایمونیزاسیون ضد CDE
- هیستروکتومی حین سزارین
- الیگوهایدرآمینوس با هیدرآمینوس
- عفونت یا تب حوالی زایمان
- زایمان زودرس
- زایمان دیررس
- ترومای شدید
- شک به آسیب جفت
- بیماری‌های سیستمیک با تأثیر شناخته شده
- مکونیوم غلیظ
- خونریزی غیرقابل توجیه در اواخر حاملگی
- عوارض مکرر یا غیرقابل توجیه حاملگی

- اندیکاسیون‌های جنینی و نوزادی

- پذیرش اورژانس در مرکز نگهداری اطفال شیرخوار
- وزن زیر صدک ۱۰ یا بالای صدک ۹۵
- کم‌خونی جنینی
- توافق نوزادی یا جنینی
- تشنج نوزادی
- هیدروپس جنینی
- عفونت یا سپسیس
- ناهنجاری‌های واضح یا کاریوتیپ غیرفعال
- حاملگی چندقلویی
- تولد نوزاد مرده یا مرگ شیرخوارگی
- ناپدید شدن یک قل در طی سه ماهه اول بارداری

- اندیکاسیون‌های جفتی

- ضایعه واضح
- عروق جفتی حاشیه‌ای
- ناهنجاری واضح شکل یا سایز جفت
- جفت شدیداً چسبیده
- بند ناف کوتاه‌تر از ۳۲ سانتی‌متر یا بلندتر از ۱۰۰ سانتی‌متر
- ضایعات بند ناف

کتاب‌های نوشته شده توسط (2012) Benirschke (2006) Fox، (2006) Fay-Petersen و همکاران آنها مراجعه کنند. همچنین در فصل‌های ۲۰ و ۱۴ در مورد جفت اکرتا و بیماری تروفوبلاستیک حاملگی توضیح داده شده است.

تنوع شکل و اندازه

برخلاف آنچه قبلاً توضیح داده شد، به ندرت جفت به شکل دو صفحه مجزا و تقریباً هم اندازه دیده می‌شود این حالت را جفت دولوبی (*bilobate*) یا جفت دوقسمتی (*Bipartite*) یا جفت دوگانه می‌نامند. بند ناف در بین دو لوب جفت قرار می‌گیرد (خواه به داخل یک پل کوریونی ارتباط دهنده یا به داخل غشاهای بینابینی). جفت حاوی سه یا چند لوب با اندازه تقریباً مساوی نادر است و جفت چندلوبی نامیده می‌شود. گرچه، غالباً یک یا چند لوب فرعی کوچک - لوب *Succenturiate* - ممکن است در غشاهای در جایی دور از جفت اصلی رشد کند. (تصویر ۱-۶) این لوب‌ها معمولاً حاوی عروقی هستند که در طول پرده‌ها حرکت می‌کنند. اگر این عروق با عبور از سرویکس باعث ایجاد عروقی سرراهی (وازیرویا) شوند، می‌توانند با پارگی ایجاد خونریزی کشنده کنند. یک لوب فرعی می‌تواند بعد از زایمان در رحم گیر بیفتد و باعث آتونی رحم و خونریزی بعد از زایمان یا اندومتريت بعد از آن شود.

در موارد نادر، قسمت سطحی جفت از حالت طبیعی متفاوت است. در جفت غشایی، پرز تمام یا تقریباً تمامی حفره رحم را می‌پوشاند این گاهی منجر به خونریزی‌های جدی می‌شود چرا که همراه با آن جفت سرراهی یا اکرتا وجود دارد (Pereira، ۲۰۱۳)؛ (Greenberg، ۱۹۹۱). جفت حلقه‌ای - شکل ممکن است نوعی از جفت غشایی باشد. این جفت حلقوی است و یک حلقه کامل یا نیمه کامل از بافت جفتی وجود دارد. این ضایعات احتمال خونریزی قبل و پس از زایمان و محدودیت رشد جنینی را افزایش می‌دهند. (Faye-Petersen، ۲۰۰۶؛ Steemers، ۱۹۹۵). در جفت سوراخ‌دار (*fenestrate*) بخش مرکزی صفحه جفتی وجود ندارد. گاهی اوقات یک حفره حقیقی در جفت وجود دارد، ولی در اغلب موارد این اختلال تنها بافت پرزی را دربر می‌گیرد و صفحه کوریونی سالم است. از لحاظ بالینی ممکن است به اشتباه تصور شود که بخش خالی جفت در رحم باقی مانده است.

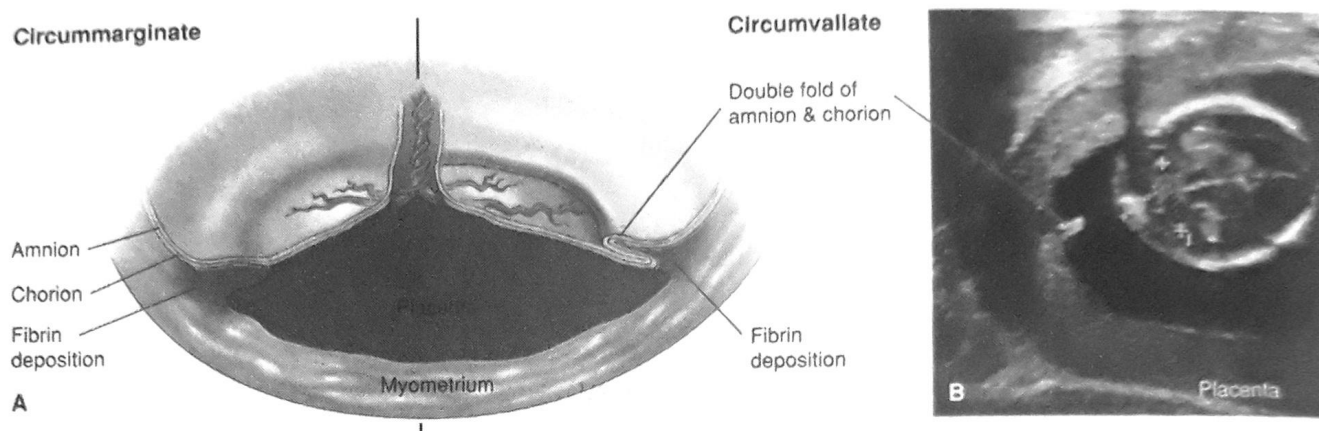
در طی حاملگی، ضخامت جفت نرمال با سرعت حدود ۱ میلی‌متر در هفته افزایش می‌یابد. با وجود اینکه به عنوان یک

اندازه‌گیری معمول در بررسی سونوگرافی، محسوب نمی‌شود. این ضخامت معمولاً از ۴۰ میلی‌متر بیشتر نمی‌شود (Hoddick، ۱۹۸۵). پلاستومگالی به جفت‌هایی گفته می‌شود که قطر آنها از ۴۰ میلی‌متر بیشتر است و معمولاً حاصل بزرگ شدن بیش از حد پرزهاست. این امر می‌تواند ثانویه به دیابت مادر یا کم‌خونی شدید مادر، یا هیدروپس جنینی یا عفونت‌های ناشی سیفلیس، توکسوپلازما و سیتومگالوویروس باشد. در این موارد جفت به صورت یکنواخت ضخیم می‌شود. در موارد کمتری، پرزها بزرگ و ادماتومی شوند و بخش‌های جنینی وجود دارند، مانند موارد مول‌پارشیال (فصل ۲۰). وزیکول‌های سیستیک با دیس‌پلازی مزانشیم جفت دیده می‌شوند. وزیکول‌ها در این موارد نادر با ساقه‌های پرزی بزرگ رابطه دارد ولی برخلاف حاملگی مولار، تکثیر تروفوبلاست شدید نیست (Woo، ۲۰۱۱).

در برخی موارد، به جای بزرگ شدن پرزها، پلاستومگالی می‌تواند حاصل تجمعات خون یا فیبرین باشد. نمونه‌هایی از این دست، شامل رسوب فیبرین اطراف پرز، ترومبوز بین پرزی یا زیرکوریونی و هماتوم‌های بزرگ خلف جفت هستند.

تشکیل جفت اکستراکوریال

صفحه کوریونی به طور معمول به محیط جفت گسترش می‌یابد و قطری مشابه صفحه قاعده‌ای جفت دارد. در صورتی که صفحه کوریونی از صفحه قاعده‌ای کوچکتر باشد، بخش محیطی جفت بدون پوشش مانده و این حالت را جفت اکستراکوریال می‌نامند (تصویر ۲-۶). جفت‌های *Circummarginate* و *Circumvallate* دو نوع از این جفت‌ها هستند. در جفت *Circummarginate*، فیبرین و خونریزی‌های قدیمی بین جفت و آمینیوکوریون قرار می‌گیرند. برعکس در جفت *Circumvallate* قسمت محیطی کوریون ضخیم، اوپاک و با حاشیه سفید - خاکستری متشکل از روی هم افتادن آمینیون و کوریون است. از نظر سونوگرافی این روی هم افتادگی (*Double fold*) به صورت اکوهای ضخیم و خطی که از لبه‌ی جفت به لبه‌ی دیگر آن کشیده می‌شوند، دیده می‌شود. در مقطع عرضی، حالت «طاقچه مانند»^۱ دارد. این موضوع از نظر بالینی اهمیت دارد، چرا که امکان آن می‌تواند به افتراق این طاقچه از باندها و



تصویر ۶-۲. جفت‌های اکستراکوریل از نوع circumvallate (راست) و circummarginate (چپ) نشان داده شده است. A. جفت Circummarginate با یک لایه از آمینوکیوریون پوشیده شده است. B. سونوگرافی سیاه و سفید از طریق شکم نشان‌دهنده جفت Circumvallate. روی هم افتادگی کوریون و آمنیون یک حلقه و لبه‌ی پهن اوپاک سفید در سطح جنینی می‌سازد.

هستند و در جفت‌های بالغ و سالم به چشم می‌خورند. اگرچه این موارد حداکثر جریان خون جفت را محدود می‌کنند، ذخیره عملیاتی جفت زیاد است. برخی محققین معتقدند که جفت می‌تواند تا ۳۰ درصد از پرزهای خود را از دست بدهد، بدون اینکه بر جنین تأثیر نامطلوبی بگذارد. (Fox, ۲۰۰۷) با این حال، اگر ضایعات وسیع باشند، ممکن است رشد جنین را به شدت محدود کنند.

ضایعات جفتی که باعث اختلال خونرسانی می‌شوند، اغلب با چشم یا به وسیله سونوگرافی دیده می‌شوند، در حالی که ضایعات کوچک‌تر فقط با بررسی میکروسکوپی قابل مشاهده هستند. از نظر سونوگرافی، بسیاری از این ضایعات مثل رسوب زیر کوریونی فیبرین، رسوب فیبرین اطراف پرز، ترومبوز بین پرزی، ممکن است به صورت مراکز لوسنت از نظر سونوگرافی در جفت دیده شوند. مسئله مهم این است که در غیاب عوارض مادری و جنینی این مراکز لوسنت از نظر سونوگرافی به عنوان یافته تصادفی محسوب می‌شوند.

■ اختلال در گردش خون مادر

رسوب فیبرین زیر کوریون

این موارد به علت کاهش سرعت جریان خون مادر در فضای بین

صفحات آمنیونی؛ که بعداً توضیح داده می‌شوند، کمک کند. از نظر بالینی اکثر حاملگی‌ها، با جفت اکستراکوریل، نتیجه نرمال خواهند داشت. در مطالعات مشاهده‌ای که تشخیص براساس معاینه‌ی جفت گذاشته شده بود، جفت Circumvallate با افزایش ریسک خونریزی قبل از زایمان و سقط، مرگ جنینی، زایمان زودرس همراهی داشت (Suzuki, ۲۰۰۸؛ ۲۰۱۴، Taniguchi؛ Lademacher, ۱۹۸۱). اگرچه در یک مطالعه سونوگرافیک آینده‌نگر بر روی ۱۷ مورد، Shen و همکاران (۲۰۰۷a)، جفت Circumvallate (توصیف شده به صورت طاقچه‌ی جفتی) را به صورت گذرا مشاهده کردند. و مهم‌تر از آن، گزارش شد که این موارد خوش‌خیم هستند. عموماً، بارداری‌های بدون عارضه با هر نوعی از جفت خارج کوریونی پیامد طبیعی دارند و مراقبت بیشتری در مورد آنها ضرورت ندارد.

اختلالات گردش خون

از نظر عملکردی، اختلالات خونرسانی جفت را می‌توان در دو گروه جای داد: (۱) گروهی که جریان خون مادر یا فضای بین پرزی جفت را مختل می‌کنند و (۲) گروهی که جریان خون جنینی را در داخل پرزها مختل می‌کنند. بسیاری از این ضایعات شایع

پرزی حاصل می‌شوند. در قسمتی از این فضا که نزدیک صفحه کوریونی قرار گرفته، ایست خون غلبه کرده و منجر به رسوب فیبرین می‌شود. در مشاهده سطح جنینی جفت، ضایعات زیر کوریونی معمولاً به صورت پلاک‌های سفید یا زرد، سفت، گرد و برجسته دقیقاً زیر صفحه کوریونی دیده می‌شود.

رسوب فیبرین دور پرزها

رسوب فیبرین هنگامی ایجاد می‌شود که جریان خون طبیعی مادر در اطراف هر پرز کند می‌شود و به ایستایی خون و رسوب فیبرین می‌انجامد. این لایه فیبرین اکسیژن‌رسانی به پرز را کاهش می‌دهد و باعث نکروز سن‌سیشیوتروفوبلاست می‌شود (تصویر ۳-۶). گاهی این ندول‌های کوچک زرد - سفید داخل پارانشیم مقطع عرضی جفت قابل مشاهده هستند و این بخشی از فرآیند پیر شدن جفت به حساب می‌آید.

انفارکتوس بستر مادری

این نوع شدید از رسوب فیبرین اطراف پرز، بر اثر رسوب یک لایه فیبرین متراکم بر روی صفحه قاعده‌ای جفت رخ می‌دهد و به اشتباه انفارکتوس نامیده شده است. انفارکتوس بستر مادری یک سطح ضخیم، سفید یا زرد، محکم و دنداندار ایجاد می‌کند که مانع جریان خون طبیعی مادر به داخل فضای بین پرزی می‌شود. در موارد خاصی که به قسمت زیرین صفحه قاعده‌ای گسترش پیدا می‌کند تا پرزها را به دام انداخته و فضای بین پرزی را مسدود کند، اصطلاح رسوب حجم فیبرین در فضای اطراف پرزی برای آن به کار می‌رود. علت و بیماری‌زایی آن ناشناخته است اما اتو ایمنی یا آلوایمنی مادر در آن نقش دارد (Romero؛ ۲۰۱۷؛ Faye-Peterson). سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید و فاکتور آنژیوژنیک که در پره‌اکلامپسی نقش دارد نیز در آن دخیل است (Whitten؛ ۲۰۱۳؛ ۲۰۰۳، ۲۰۰۲، Sebire).

این ضایعات با سونوگرافی قبل تولد به خوبی نشان داده شده نمی‌شوند، اما ممکن است یک صفحه قاعده‌ای ضخیم‌تر ایجاد کنند. این ضایعات با سقط، محدودیت رشد جنین، زایمان زودرس و تولد نوزاد مرده همراهی دارند. (Mandsager؛ ۱۹۹۴؛ Andres، ۱۹۹۰). این اتفاقات مضر ممکن است در حاملگی‌های بعدی تکرار شوند.

ترومبوز بین پرزی

تجمعی از خون منعقد شده مادری است که به صورت نرمال در فضای بین پرزی با خون جنینی پرز مخلوط می‌شود. از نظر ماکروسکوپی، این تجمعات گرد یا بیضی از لحاظ اندازه تفاوت دارند و به چندین سانتی‌متر هم می‌رسند. این ضایعات اگر تازه باشند قرمز و در صورت قدیمی بودن سفید - زرد هستند و در هر عمقی از جفت ممکن است ایجاد شوند. ترمبوزهای بین پرزی شایع هستند و به طور معمول عوارض جنینی ندارند. به این علت که امکان ارتباط بین جریان خون جنینی و مادری وجود دارد، این ضایعات می‌توانند باعث افزایش سطح آلفا۲-میکروگلوبولین خون مادر شوند (Salafia، ۱۹۸۸).

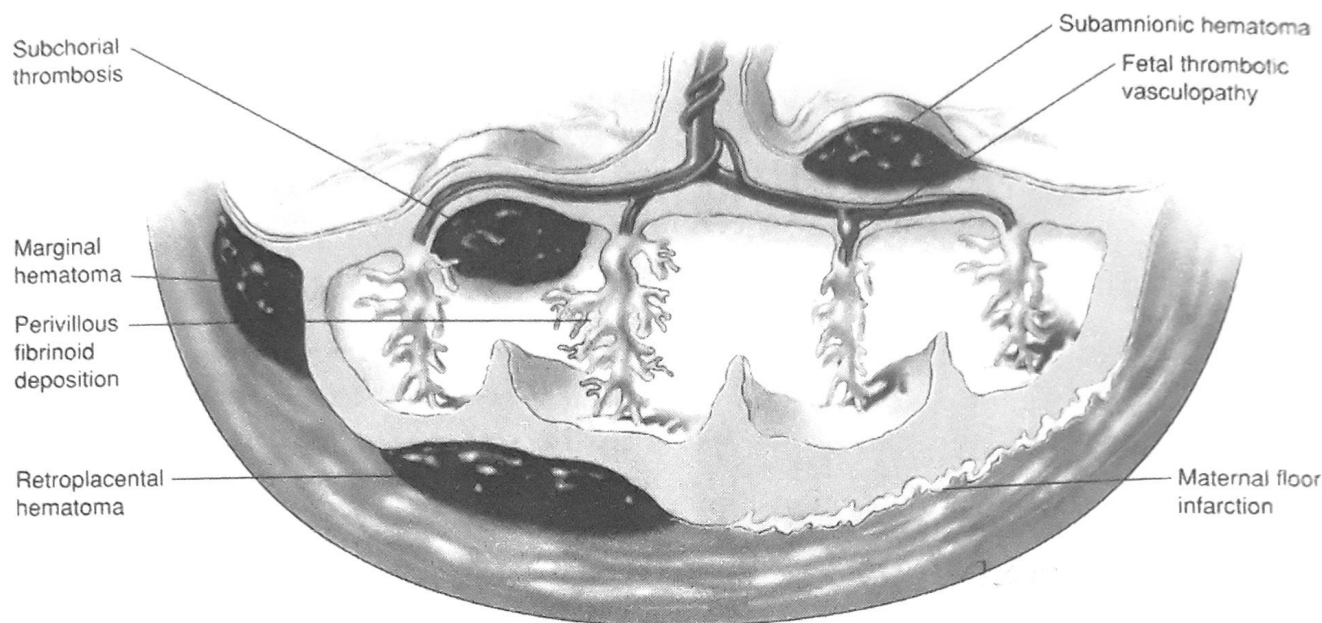
انفارکتوس

پرزهای کوریونی اکسیژن را صرفاً از گردش خون مادر دریافت می‌کنند که خون را به داخل فضای بین پرزی می‌ریزند. آن گروه از بیماری‌های رحمی - جفتی که این ارتباط را کاهش می‌دهند یا متوقف می‌کنند، می‌توانند به انفارکتوس پرز بینجامند. اگرچه اینها ضایعات شایعی در جفت‌های بالغ هستند و اگر تعدادشان محدود باشد، خوش‌خیم هستند. اگر به تعداد زیاد وجود داشته باشند، ممکن است نارسایی جفت روی دهد. هرگاه آنها ضخیم، با موقعیت مرکزی و با توزیع تصادفی باشند، ممکن است با پره‌اکلامپسی یا ضد انعقاد لوپوسی همراه باشند.

هماتوم

تصویر ۳-۶ انواع هماتوم‌های جفت را نشان می‌دهد که عبارتند از: (۱) هماتوم خلف جفتی - بین جفت و دسیدوای مجاور آن؛ (۲) هماتوم حاشیه‌ای، بین کوریون و دسیدوا، که خونریزی زیر کوریونی نیز نامیده می‌شود؛ (۳) هماتوم زیر آمنیونی، بین جفت و آمنیون. (این‌ها عروق با منشأ جنینی هستند و زیر آمنیون بالای صفحه کوریونی یافت می‌شوند) و (۴) ترومبوز زیر کوریونی، در طول سقف فضای بین پرزی و زیر صفحه کوریونی. در این مورد آخر، هماتوم‌های بزرگ زیر کوریونی به نام مول *Breus* نیز شناخته می‌شوند.

از نظر سونوگرافی، ممکن است هاپراکویا ایزواکو در هفته اول بعد از خونریزی باشند. ۱ تا ۲ هفته بعد هاپواکو و در نهایت بعد از ۲ هفته بدون اکو می‌شوند. اکثر هماتوم‌های زیر جفتی که از نظر سونوگرافی قابل مشاهده‌اند، کوچک هستند و عواقب بالینی



تصویر ۶-۳. محل‌های احتمالی اختلال گردش خون مادری و جنینی وابسته به جفت

ضایعات عروقی پرزها

طیفی از ضایعات مویرگی پرزی وجود دارد. کوریوآنژیوز به افزایش تعداد مویرگ‌های داخل پرزهای انتهایی گفته می‌شود. طبق این تعریف $10 \leq$ مویرگ باید در $10 \leq$ پرز در $10 \leq$ فیلد از لنز $10 \times$ میکروسکوپ مشاهده شده باشند (Altshuler, ۱۹۸۴). از نظر بالینی، هیپوپرفیوژن یا هیپوکسی طولانی مدت می‌تواند جزو علل آن باشد (Stanek, ۲۰۱۶). این ضایعه اغلب با دیابت مادر همراه است (Ogino, ۲۰۰۰). کورائئوهماتوز به افزایش تعداد مویرگ‌ها در پرزهای ساقه‌ای گفته می‌شود ولی این مویرگ‌ها در پرزهای انتهایی افزایش نیافته‌اند. این یافته به محدودیت رشد جنینی و ناهنجاری‌های جنینی مربوط است (Bagloy, ۲۰۱۱). علیرغم این ارتباطات، اهمیت بالینی این دو وضعیت عروقی نامشخص باقی مانده است. کوریو آنژیوما در ادامه توضیح داده می‌شود.

هماتوم زیر آمنیونی

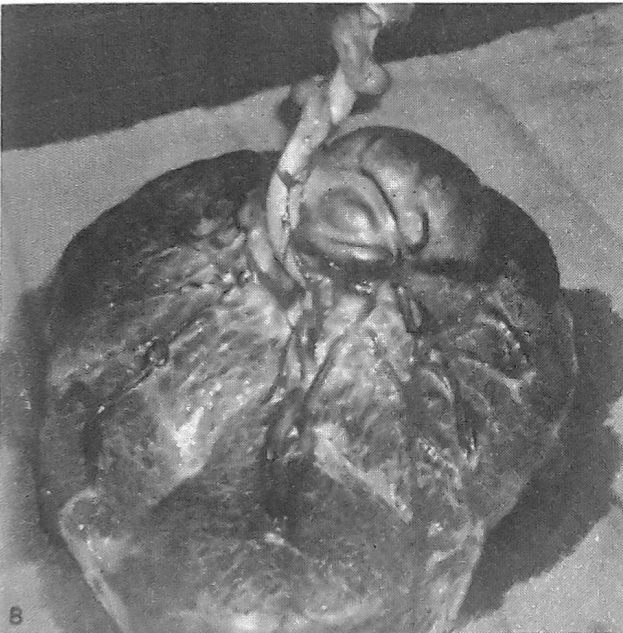
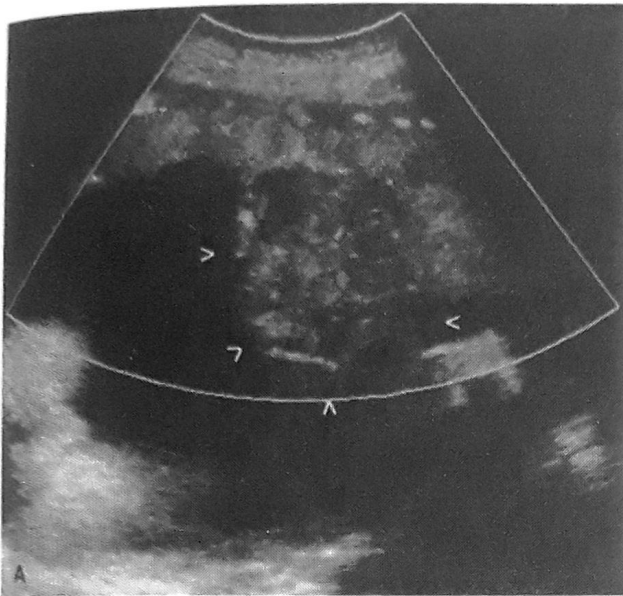
همان‌طور که قبلاً نشان داده شد، هماتوم‌های زیر آمنیونی در بین صفحه کوریون و آمنیون قرار می‌گیرند. این هماتوم‌ها در اغلب موارد حوادث حادی در جریان مرحله سوم زایمان هستند؛ در این زمان، کشش بند ناف یک رگ را در مجاورت محل اتصال

ندارند. تجمعات بزرگ خلف جفتی، حاشیه‌ای و زیر کوریونی احتمال سقط، دکولمان، تولد نوزاد مرده، زایمان پره‌ترم را افزایش می‌دهند (Ball, ۱۹۹۶; Madu, ۲۰۰۶; Fung, ۲۰۱۰; Tuuli). در اصل، دکولمان جفت یک هماتوم خلف جفتی بزرگ است که از لحاظ بالینی مهم می‌باشد.

■ اختلال در گردش خون جنین

اختلال عروقی ترومبوتیک جنینی

ضایعات جفتی ایجادکننده اختلال در جریان خون جنینی در تصویر ۶-۳ نشان داده شده است. خون بدون اکسیژن جنین از طریق دو شریان ناف به جفت می‌رسد. این شریان‌ها منشعب می‌شوند و شاخه‌هایی را به سطح جفتی می‌فرستند. در نهایت، اینها تک تک پرزها را تغذیه می‌کنند که ممکن است دچار ترومبوز شوند و جریان خون جنین را مسدود کنند. در سمت دیستال به محل انسداد، بخش‌های درگیر پرز عملکرد خود را از دست می‌دهند. لخته‌ها در شرایط طبیعی در جفت‌های بالغ وجود دارند، اما اگر بخش بزرگی از پرزها از دست بروند، آنگونه که در پرماکلامپسی دیده می‌شود، جنین دچار محدودیت رشد، مرده‌زایی یا الگوهای غیرطبیعی ضربان قلب خواهد شد (Saleemuddin, ۲۰۱۴; Lepais, ۲۰۱۵; Chisholm).



تصویر ۶-۴. کوریوآنژیوم جفت. (A) داپلر رنگی جریان خون را در یک کوریوآنژیوم بزرگ نشان می‌دهد. حاشیه تومور با پیکان‌های سفید مشخص شده است. (B) از نظر ماکروسکوپی، کوریوآنژیوم به صورت یک توده گرد (پیکان سیاه) مشاهده می‌شود که از سطح جنینی برجسته شده است.

تومورهای جفت

■ کوریوآنژیوم

این توده‌های خوش‌خیم اجزایی مشابه عروق خونی و استرومای پرزهای کوریونی دارند. این‌ها همچنین کوریوآنژیوما نامیده می‌شوند. این تومورهای جفتی بروزی حدود ۱ درصد دارند

بند ناف پاره می‌کند.

در ضایعات مزمن بزرگ قبل از تولد، خونریزی جنینی - مادری یا محدودیت رشد جنین را سبب می‌شوند (Deans, ۱۹۹۸). به علاوه، این ضایعات ممکن است با سایر توده‌های جفتی بالقوه خطرناک (نظیر کوریوآنژیوم) که در ادامه شرح داده خواهند شد، اشتباه گرفته شوند. بررسی با داپلر نشان‌دهنده عدم وجود جریان خون داخلی است، که افتراق بین هماتوم و توده‌های جفتی را میسر می‌کند (Sepulveda, ۲۰۰۰).

کلسیفیکاسیون جفت

نمک‌های کلسیم ممکن است در سرتاسر جفت رسوب کنند، اما شایع‌ترین محل آنها در صفحه قاعده‌ای است. کلسیفیکاسیون با افزایش سن بارداری افزایش پیدا می‌کند و درجات بالاتر آن با مصرف سیگار و افزایش سطوح سرمی کلسیم مادر مرتبط است (McKenna, ۱۹۹۸؛ Klesges, ۲۰۱۵؛ Bedir Findik, ۲۰۰۵). این رسوبات هیپراکو به راحتی توسط سونوگرافی دیده می‌شود. و Grannum و همکارانش (۱۹۷۹)، یک مقیاس درجه‌بندی از ۰ تا ۳ برای نشان دادن میزان کلسیفیکاسیون توصیف کردند. به دنبال این طرح، درجه ۰ جفت یکنواخت (هموژن) است، کلسیفیکاسیون ندارد و به صورت صفحه کوریونی مسطح، صاف عمل می‌کند. درجه ۱ جفت، اکوژنیسیته پراکنده داشته و حرکات جنبشی ظریفی در صفحه کوریونی دارد. جفت درجه ۲ در صفحه قاعده‌ای تکان‌های اکوژنیک نشان می‌دهد. شکل‌های کامایی اکوژنیک بزرگ که از صفحه کوریونی دنداندار منشاء می‌گیرند، دارد ولی انحناهای آنها از صفحه قاعده‌ای کوتاه می‌افتد. جفت درجه ۳ دندان‌های اکوژنیک دارد که از صفحه کوریونی منشاء گرفته و به صفحه قاعده‌ای می‌رسد و اجزای گسسته‌ای را ایجاد می‌کند که شبیه کوتیلدون می‌باشند. دانسیته‌های صفحه قاعده‌ای نیز افزایش می‌یابد.

اگرچه، این مقیاس برای پیش‌بینی عوارض نوزادی نزدیک ترم مفید نیست (Hill, ۱۹۸۳؛ McKenna, ۲۰۰۵؛ Montan, ۱۹۸۶). اما، یافته‌هایی که از مطالعه کوچکتر بدست آمد، درجه ۳ جفت را قبل از هفته ۳۲ با مرده‌زایی و بعضی پیامدهای دیگر بارداری مرتبط دانست.

■ تومورهای متاستاتیک

تومورهای بدخیم به ندرت به جفت متاستاز می‌دهند. در میان اینها، ملانوم، لوسمی، لنفوم، و سرطان پستان شایعتر از بقیه هستند (Al-Adnani, ۲۰۰۷). سلول‌های تومور معمولاً در داخل فضای بین پرزی محدود هستند. در نتیجه، متاستاز به جنین ناشایع است، اما اغلب در افراد مبتلا به ملانوم دیده می‌شود (Alexander, ۲۰۰۳). به همین ترتیب، مواردی که در آنها بدخیمی به جفت متاستاز می‌دهند، نادر هستند (Reif, ۲۰۱۴). این‌ها اغلب شامل تومورهای نورواکتودرمال جنینی می‌باشند و تنها یک مورد در مقالات دست‌اندازی تومور به رحم مادر را توضیح داده است (Nath, ۱۹۹۵).

آمنیو کوریون

■ کوریوآمنیونیت

فلور نرمال دستگاه تناسلی می‌تواند در پرده‌ها، بند ناف و در نهایت جنین کلونیزه شود و عفونت ایجاد کند. اغلب باکتری‌ها به صورت صعودی به دنبال پارگی طول کشیده پرده‌ها و یا حین زایمان باعث عفونت می‌شوند. ارگانیسم‌ها به طور اولیه کوریون و دسیدوای مجاور سوراخ داخلی سرویکس را آلوده می‌کنند. به دنبال آن، درگیری تمام صفحات پرده‌ها رخ می‌دهد (کوریوآمنیونیت). ارگانیسم‌ها ممکن است در سطح کوریوآمنیون پخش شود و در مایع آمنیوم تکثیر شود. به دنبال آن التهاب صفحه کوریونی و بند ناف (فونیزیت)^۱ ممکن است رخ دهد (۲۰۱۲، Redline؛ Kim, ۲۰۱۵).

به طور شایع، کوریوآمنیونیت مخفی یا میکروسکوپی با طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌شود. این موضوع بارها به عنوان توضیح ممکن برای پارگی زودرس پرده‌ها بدون علت مشخص یا زایمان زودرس یا هر دو در نظر گرفته شده است (فصل ۴۲). در برخی موارد، عفونت واضح با تیرگی پرده‌ها خود را نشان می‌دهد و در برخی موارد همراه با بوی نامطبوعی، وابسته به نوع باکتری، همراه است.

■ اختلالات دیگر پرده‌ها

amnion nodosum یک ضایعه جفتی شامل تعداد زیادی

(Guschmann, ۲۰۰۳). در برخی موارد سطح آلفا - فتوپروتئین سرم مادر (MSAFP) بر اثر این ضایعات ممکن است افزایش یابد که یک یافته مهم تشخیصی است (فصل ۱۴). از نظر سونوگرافی یک ضایعه مدور، با حاشیه مشخص، و عمدتاً هیپو اکو نزدیک به سطح کوریونی و برجسته به داخل حفره آمنیونی، یک ویژگی شایع است (تصویر ۴-۶). اثبات افزایش جریان خون توسط داپلر رنگی می‌تواند به افتراق این ضایعات از سایر توده‌های جفتی مثل مول هیداتید فورم پارشیال، ترانوم، متاستاز و لیومیوم کمک کند (Prapas, ۲۰۰۰). تومورهای کور آنژیوکارسینوما گرچه نادر هستند ولی از نظر بالینی کور آنژیوم را تقلید می‌کنند (Huang, ۲۰۱۵).

ضایعات کوچک کوریو آنژیوما معمولاً بدون علامت هستند. با این حال، تومورهای بزرگ (نوعاً به قطر بیش از ۴ سانتی متر) ممکن است باعث شانت شریانی - وریدی قابل توجه در داخل جفت بشوند که به نارسایی قلبی با برون ده بالا و مرگ جنین و هیدروپس جنینی می‌انجامد. (Al Wattar, ۲۰۱۴). تحت فشار بودن اریتروسیت‌های جنینی داخل عروق تومورال می‌تواند منجر به همولیز و آنمی میکروآنژیوپاتی شود (Bauer, ۱۹۷۸). هیدرآمنیوس، زایمان پیش از موعد و محدودیت رشد جنین از دیگر عوارض هستند. موارد نادری مثل پارگی عروق تومور، خونریزی و مرگ جنین نیز وجود دارند (Batukan, ۲۰۰۱). در سر دیگر طیف، انفارکت‌های نادر تومور می‌تواند منجر به برگشت علائم شود (Zalel, ۲۰۰۲).

داپلر رنگی جفت و حجم مایع آمنیونی برای تشخیص این تومورها مورد استفاده قرار می‌گیرد. ابزارهای تشخیصی که خونریزی جنینی مادری را تأیید می‌کنند شامل سطح MSAFP و رنگ‌آمیزی Kleihauer- Betke می‌باشد. به دلیل نگرانی‌های جنینی، اکوکاردیوگرافی عملکرد قلبی را بررسی می‌کند و بررسی شریان مغزی میانی نیز برای تشخیص آنمی جنین به کار می‌رود. درمان‌های جنینی متعددی خونرسانی به تومور را مختل کرده و نارسایی قلبی جنینی را از بین می‌برند. در مراکز تخصصی پری‌ناتال، تخریب لیزری اندوسکوپی عروق تغذیه کننده تومور بیشترین کاربرد را دارد و با پیامدهای مطلوب جنینی همراه است (Hosseinazadeh, ۲۰۱۵). از درمان‌های دیگر، انتقال خون جنین است که می‌توان آنمی جدی را درمان کند، کاهش مایع آمنیون می‌تواند هیدرآمنیوس را کاهش دهد و درمان با دیگوکسین به نارسایی قلب جنین کمک می‌کند.

(Miller, ۱۹۸۲). در مطالعات گذشته‌نگر، بند ناف کوتاه با ناهنجاری‌های مادرزادی و دیسترس‌های حین زایمان مرتبط بوده‌اند (Yamamoto, ۲۰۱۶; Krakowial, ۲۰۰۴; Baergen). بند ناف‌های بسیار بلند با پرولاپس یا گیر افتادن بند ناف و ناهنجاری‌های جنینی مرتبط هستند (Rayburn, ۱۹۸۱; Olaya- C, ۲۰۱۵).

تعیین طول بند ناف در اواخر بارداری با محدودیت‌های فنی مواجه است. به این دلیل، از قطر بند ناف به عنوان یک شاخص پیش‌بینی کننده برای جنین استفاده شده است. هرچند بند ناف‌های باریک با محدودیت رشد جنین، و بند ناف‌های قطور با ماکروزومی در ارتباط هستند (Proctor, ۲۰۱۳)، کاربرد بالینی این معیار هنوز ناشناخته است (Barbieri, ۲۰۰۸; Cromi, ۲۰۰۷; Raio, ۱۹۹۹b, ۲۰۰۳).

■ پیچ‌های بند ناف

با وجود اینکه ویژگی‌های پیچ‌خوردگی‌های بند ناف گزارش شده است، در حال حاضر این‌ها جزئی از سونوگرافی استاندارد نیستند. معمولاً عروق خونی بند ناف به صورت Sinistral یعنی چپ‌گرد یک مارپیچ تشکیل می‌دهند (Fletcher, ۱۹۹۳; Lacro, ۱۹۸۷). تعداد پیچ‌های کامل در هر سانتی‌متر از طول بند ناف به عنوان ایندکس پیچش بند ناف UCI^2 نام‌گذاری شده است (Strong, ۱۹۹۴). یک ایندکس نرمال قبل از تولد، که با سونوگرافی تعیین می‌شود، ۰/۴ است و این در تضاد با عدد به دست آمده بعد از زایمان طبیعی اندازه‌گیری می‌شود و ۰/۲ است، می‌باشد (Sebire, ۲۰۰۷). UCIs کمتر از صدک ۱۰ به عنوان پیچ‌خوردگی کم (*hypocoiled*) و اگر در صدک بیشتر از ۹۰ باشد پیچ‌خوردگی زیاد (*hypercoiled*) می‌باشد. از نظر بالینی، اهمیت پیچ‌خوردگی زیاد مورد سؤال است. بعضی مطالعات آینده‌نگر بزرگ که غیرانتخابی بودند، ارتباط خاص بین مقادیر UCI و پیامدهای ضعیف نوزادی را پیدا نکردند (Pathak, ۲۰۱۰; ۲۰۱۴; Jessop). در مطالعات دیگر، پیچ‌خوردگی زیاد با اختلالات ضربان قلب جنین حین زایمان، زایمان زودرس یا محدودیت رشد جنینی همراه بودند (Rana, ۱۹۹۵; Predanic, ۲۰۰۵; ۲۰۰۶; Laati, ۲۰۱۲; Chitra).

نبول کوچک و کم‌رنگ بر روی آمنیون پوشاننده جفت است. این ضایعات ممکن است با خراشاندن سطح جنین حاوی بافت ایسی‌تلیال جنینی و فیبرین شوند، که نشان‌دهنده‌ی الیگوهِیدرآمنیوس شدید و طولانی است (Adeniran, ۲۰۰۷).

حداقل ۲ ساختمان باند مانند هستند که می‌توانند توسط پرده‌های جنینی ایجاد شوند. سکانس باند آمنیونی یک اختلال آناتومیک جنینی است که توسط باندهای آمنیوتیک که ساختمان‌های جنینی را گیر می‌اندازند و باعث اختلال رشد آنها می‌شوند، ایجاد می‌گردد. باندهای آمنیونی معمولاً سبب نقایص کوتاهی اندامی، شکاف‌های صورتی یا انسفالوسل می‌شوند (Huerta Guzmán, ۲۰۱۵; Barzilay). تحت فشار قرار دادن بند ناف عارضه دیگری است (Heifetz, ۱۹۸۴b; ۲۰۱۴; Barrons). نقایص شدید ستون مهره‌ها یا دیواره قدامی که با باندهای آمنیونی همراه است مطرح کننده کمپلکس دیواره اندام- بدن^۱ می‌باشد که در فصل ۱۰ توضیح داده شده است. از نظر بالینی، سونوگرافی اغلب در ابتدا عارضه این موارد را بجای خود باندها نشان می‌دهد. همانطور که در بسیاری ناهنجاری‌های جنینی دیگر، سونوگرافی هدفدار ضرورت دارد. تشخیص نقص اندام، انسفالوسل در یک محل غیرمعمول یا اندامی با ادم یا تغییر شکل وضعیتی باید سریعاً بررسی‌های دقیق برای باندهای آمنیونی را انجام دهد.

مدیریت این موارد بستگی به میزان تغییر شکل‌های آناتومیک دارد. ایجاد وقفه در لیزر فتوسکوپي باند احتمالاً در موارد بسیار انتخابی قبل از زایمان مناسب است (Mathis, ۲۰۱۵; Javadian, ۲۰۱۳).

برعکس، یک صفحه آمنیونی، با یک کوریوآمنیون نرمال که یک چسبندگی رحمی قبلی را می‌پوشاند، ایجاد می‌شود. عموماً این صفحه‌ها خطر اندکی برای جنین ایجاد می‌کنند. با این وجود اخیراً اثبات شده، خطر پارگی زودرس پرده‌ها و جداسدگی جفت را مختصری افزایش می‌دهند (Tuuli, ۲۰۱۲; Nelson, ۲۰۱۰; Korbim, ۱۹۹۸).

بند ناف

■ طول

طول اکثر بند ناف‌ها ۴۰ تا ۷۰ سانتی‌متر است و در موارد نادری کمتر از ۳۰ سانتی‌متر یا بیشتر از ۱۰۰ سانتی‌متر است. طول بند ناف تحت تأثیر حجم مایع آمنیوتیک و میزان تحرک جنین است

1- Lumb- body wall complex

2- Umbilical coiling index

یک جنین مبتلا به ناهنجاری، شریان منفرد به میزان قابل ملاحظه‌ای خطر آنابلوئیدی را افزایش می‌دهد و آمنیوستز توصیه می‌شود (Lubusky, ۲۰۰۷; Dagklis, ۲۰۱۰).

اگر سونوگرافی هدفمند علیرغم آناتومی نرمال، شریان منفرد ایزوله را در بارداری با میزان خطر پایین نشان دهد، این مورد به میزان قابل ملاحظه‌ای خطر آنابلوئیدی جنینی را افزایش نمی‌دهد. اما، در یافته‌ای جداگانه، این مورد با محدودیت رشد جنینی و مرگ حول و حوش تولد در بعضی اما نه همه مطالعات همراه بوده است (Voskamp, ۲۰۱۳; Murphy - Chetty, ۲۰۱۰; Hua, ۲۰۱۶; Gurvitz, ۲۰۱۰; Kaulbeck, ۲۰۱۰; John). بنابراین، تا زمانی که پایش بالینی رشد منطقی است، ارزش نظارت سونوگرافیک جنین نامشخص می‌باشد.

یک آنومالی نادر بند ناف یکی شده با یک لومن مشترک است. در جریان نمو رویان، شریان ناف منشعب نمی‌شود و در نتیجه، یک مجرای مشترک به هم ملحق شده پدید می‌آید. این حالت ممکن است در کل طول بند ناف گسترش یابد، اما اگر ناکامل باشد معمولاً در طیف اتصال بند ناف به جفت قرار دارد (Yamada, ۲۰۰۵). در یک گزارش، این یافته با موارد بیشتر بند ناف حاشیه‌ای یا ولانتوس همراهی داشته است. (نه ناهنجاری‌های مادرزادی جنین) (Fujikura, ۲۰۰۳).

■ بقایا و کیست‌ها

تعداد ساختمان‌ها در بند ناف در حین رشد و نمو جنین جای می‌گیرند و باقی‌مانده‌ی آنها ممکن است در مقطع عرضی بند ناف بالغ دیده شوند. در حقیقت Jauniaux و همکارانش (۱۹۸۹) ۱۰۰۰ بند ناف را بررسی کردند و در یک چهارم نمونه‌ها، باقی‌مانده‌ی مجرای کیسه زرده، مجرای آلتوتئیک و عروق ناف را یافتند. این موارد با ناهنجاری‌های مادرزادی و یا عوارض حول زایمان همراهی نداشت.

کیست‌ها، گهگاه، در طول بند ناف مشاهده می‌شوند. این موارد با تعیین منشأ آنها مشخص می‌شوند. کیست‌های حقیقی باقی‌مانده‌ی مجرای کیسه زرد یا مجرای آلتوتئید هستند، که با اپی‌تلیوم پوشیده می‌شوند و معمولاً به قسمت ورود بند ناف به جنین نزدیک‌تر هستند. برعکس، سودوکیست‌های شایع، از دژنراسیون موضعی Wharton Jelly شکل می‌گیرند و در هر قسمتی از بند ناف ممکن است دیده شوند. هر دو ظاهر سونوگرافیک مشابهی دارند. کیست‌های منفرد بند ناف که در سه

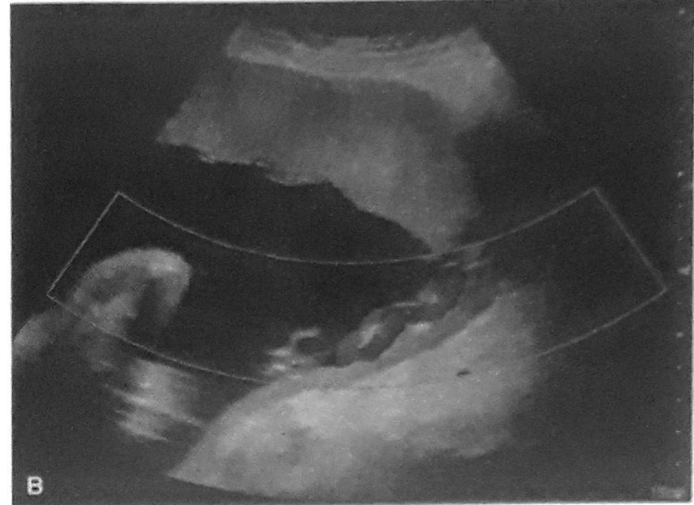


تصویر ۶-۵. دو شریان ناف به طور معمول در سونوگرافی سه ماهه دوم ثبت می‌شوند. این‌ها مثانه جنین (ستاره) را محاصره می‌کنند و به صورت شریان‌های مثانه‌ای فوقانی ادامه می‌یابند. در این سونوگرافی کالر داپلر، شریان ناف منفرد (قمرز نشان داده شده) در طی دیواره مثانه قبل از پیوستن به ورید ناف (آبی رنگ) در بند ناف، حرکت می‌کند. در زیر آن، دو رگ ناف به صورت یک دایره‌ی بزرگ‌تر و یک دایره‌ی کوچک‌تر به صورت شناور در مقطع عرضی بند ناف دیده می‌شوند.

■ تعداد عروق

تعداد عروق ناف جزئی از بررسی آناتومیک طی معاینه سونوگرافی استاندارد قبل از زایمان است (تصویر ۵-۶). جنین در ابتدا دو ورید ناف دارد. در سه ماهه اول، ورید راست معمولاً تحلیل می‌رود و یک ورید بزرگ و دو شریان ناف با دیواره ضخیم باقی می‌مانند. بند ناف با چهار رگ بندرت وجود دارد و اغلب با ناهنجاری‌های مادرزادی همراه است (۲۰۱۱، Puvabanditsin) و اگر این تنها یافته باشد، پیش‌آگهی آن خوب است (۲۰۱۱، Avnet).

شایع‌ترین خطا شریان واحد ناف (SUA) است که بروزی در حدود ۰/۶۳ درصد در نوزادان زنده، ۱/۹۲ درصد در مرگ‌های حول و حوش تولد و ۳ درصد در دوقلوها دارد (۱۹۸۴a، Heifetz). جنین‌هایی که ناهنجاری عمده دارند، اغلب یک شریان ناف دارند. بنابراین، شناسایی آن اغلب ملاحظات برای سونوگرافی هدفمند و احتمالاً اکوکاردیوگرافی جنین را تسریع می‌کند. شایع‌ترین ناهنجاری‌ها شامل قلبی عروقی و اداری تناسلی هستند (۲۰۱۰، Murphy - Kaulbed; Hua, ۲۰۱۰).



تصویر ۶-۶. اتصال ولامنتوس A. بند ناف وارد پرده‌ها می‌شود. از اینجا عروق بندناف شاخه شاخه می‌شوند و تنها توسط پرده‌ها حمایت می‌شوند تا زمانی‌که به صفحه جفتی برسند. B. در نمای سونوگرافی و کالر داپلر، به نظر می‌رسد که عروق جفت در امتداد میومتر هستند و به صورت حاشیه‌ای وارد صفحه جفتی می‌شوند که در بالای شکل نشان داده شده است.

اتصال بادبانی یا ولامنتوس، عروق بند ناف در داخل پرده‌های جنینی با فاصله‌ای از حاشیه جفت جدا می‌شوند (تصویر ۶-۶). میزان بروز اتصال ولامنتوس آن در حدود ۱ درصد است، اما در حاملگی دوقلو ۶ درصد می‌باشد (۲۰۱۳، Ebbing). این مورد در جفت سرراهی به صورت شایع‌تر دیده می‌شود (۲۰۱۲، Räisänen؛ ۲۰۰۷، Papinniemi). وقتی این مورد سونوگرافی قبل از زایمان می‌شود، عروق نافی ولامنتوس قبل از ورود به صفحه جفتی در طی دیواره رحمی حرکت می‌کنند. از نظر بالینی، عروق به فشار آسیب‌پذیر هستند و فشار می‌تواند منجر به کاهش جریان خون جنینی و اسیدمی شود. افزایش احتمال بروز نمره آپگار کمتر، مرده‌زایی، زایمان زودرس و وزن کم نسبت به سن بارداری مورد توجه قرار گرفته است (۲۰۱۵، Esakoff؛ ۱۹۹۶، Vahanian؛ ۲۰۱۷، Ebbing). بر این اساس، پایش رشد جنین از نظر بالینی و یا سونوگرافی منطقی است (۲۰۱۵، Vintzileos).

در نهایت، در اختلال نادر اتصال شاخه‌دار (furcate)، عروق بند ناف اندکی قبل از اتصال به جفت از ژله وارتون محافظتی‌اش جدا می‌شود. در نتیجه، تنها با غلافی از آمیون پوشیده شده و مستعد فشار، پیچ‌خوردگی و ترومبوز می‌گردند.

ماهه اول حاملگی شناسایی می‌شوند، معمولاً به طور کامل از بین می‌روند، اگرچه کیست‌های متعدد می‌توانند حاکی از سقط یا آنوپلوئیدی باشند (Hannaford، ۲۰۱۳؛ Ghezzi، ۲۰۰۳). کیست‌هایی که در طی این مدت پایدار بمانند، همراه با خطر نقص‌های ساختمانی و ناهنجاری‌های کروموزومی هستند (Bonilla، ۲۰۱۰؛ Zangen، ۲۰۱۰).

■ اتصال بند ناف

به طور معمول بند ناف به مرکز صفحه جفت وارد می‌شود، اما خارج مرکزی، حاشیه‌ای و ولامنتوس (بادبانی) انواع گوناگون اتصال بند ناف هستند. از این میان اتصال خارج مرکزی به طور معمول، خطر جنینی مشخصی ندارد. اتصال حاشیه، نوع شایعی است و گاهی اوقات جفت چوگانی (Battledore) نامیده می‌شود، که در آن بند ناف به حاشیه جفت می‌چسبد. در یک مطالعه جامعه‌نگر، در بارداری‌های تک‌قلو ۶ درصد و در بارداری دوقلو این میزان ۱۱ درصد بود (Ebbing، ۲۰۱۳). این نوع اتصال شایع‌بندرت مشکل‌ساز می‌شود ولی این نوع و نوع اتصال ولامنتوس معمولاً منجر به پارگی بند ناف طی زایمان می‌شوند. (۲۰۱۳، Luo؛ ۲۰۱۵، Ebbing). در دوقلوهای منوکوریونی، این اتصال ممکن است با اختلاف وزن دو جنین همراه باشد (۲۰۱۱، Kent).

عروق سرراهی

در این وضعیت، عروق به داخل پرده‌ها فرو رفته و سوراخ داخلی سرویکس را می‌پوشانند در آنجا، در صورت دیلاتاسیون سرویکس و یا پارگی پرده‌ها این عروق می‌توانند پاره شده و پارگی‌ها منجر به از دست دادن سریع خون جنین شود. عروق همچنین می‌توانند تحت فشار عضو نمایش جنین روی سرویکس قرار بگیرند. خوشبختانه، جفت سرراهی ناشایع است و میزان بروز از ۲ تا ۶ در هر ۱۰/۰۰۰ بارداری دارد (۲۰۱۷، Sullivan؛ ۲۰۱۶، Ruiter). جفت سرراهی نوع ۱ که در آن عروق قسمتی از اتصال بند ناف و لامنتوس می‌باشند، نوع ۲ که محدوده عروق درگیر بین قسمت‌های جفت دو لوبی یا اضافی قرار دارند (۲۰۰۱، Catanzarite). دو خطر دیگر شامل بارداری به‌صورت لقاح مصنوعی و جفت سرراهی در سه ماهه دوم با یا بدون مهاجرت بعدی است (۲۰۰۳، Schachter؛ ۲۰۰۷، Baulies).

تشخیص عروق سرراهی در اواخر بارداری در قیاس با تشخیص در جریان زایمان، میزان بقای جنین را از ۹۷ تا ۱۰۰ درصد افزایش می‌دهد (۲۰۱۴، Rebarber؛ ۲۰۱۶، Swank؛ ۲۰۰۴، Oyelese). بنابراین جفت سرراهی از اول قابل تشخیص است گرچه همیشه تشخیص ممکن نیست. اما متأسفانه این امر همیشه امکان‌پذیر نیست. به لحاظ بالینی، گاه پزشک می‌تواند عروق توبولی جنین را در غشاهای روی عضو نمایش لمس یا مشاهده کند. در سونوگرافی داخل واژینال، عروق بند ناف ممکن است در حال ورود به پرده‌ها دیده شوند (به جای ورود مستقیم به جفت) (تصویر ۶-۷). بررسی محل ورود بند ناف با کالر داپلر به طور معمول، به خصوص در موارد جفت سرراهی یا جفت پایین قرار گرفته، به شناسایی کمک می‌کند. به این روش، شکل موجی عروق، ضربان قلب جنین را نشان می‌دهد. در یک مطالعه مروری سیستماتیک، میزان متوسط تشخیص قبل از تولد ۹۳ درصد بود (۲۰۱۵، Ruiter).

هرگاه عروق سرراهی تشخیص داده شد، تصویربرداری‌های بعدی منطقی است چرا که ۶ تا ۱۷ درصد موارد در نهایت برطرف می‌شوند (۲۰۱۶، Swank؛ ۲۰۱۵، Rebarber). استراحت در بستر و احتمالاً فواید دیگری نداشته است. کورتیکواستروئید قبل از تولد در صورتی که در هفته ۲۸ تا ۳۲ بارداری برای جلوگیری از زایمان زودرس پیش از موعد داده شده باشد، می‌تواند تجویز شود. بستری قبل از تولد در هفته ۳۰ تا ۳۴ بارداری برای مراقبت از

خانم باردار از نظر خونریزی یا پارگی پرده‌های جنینی ممکن است انجام شود. یافته‌هایی که این مورد را حمایت کند محدود است و بستری برای خانم‌هایی انجام می‌شود که احتمال زایمان زودرس و عوامل خطر در آنها وجود دارد (۲۰۱۵، انجمن طب مادری - جنینی). موارد کمی از جراحی فتوسکوپي قبل از تولد با لیزر تخریبی عروق ذکر شده است (۲۰۱۴، Johnston؛ ۲۰۱۵، Hosseinzadeh). اما، زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده پیش از موعد اخیراً توصیه می‌شود. Robinson و Grobman (۲۰۱۱) یک آنالیز انجام دادند و توصیه کردند انجام سزارین اختیاری در هفته ۳۴ تا ۳۵ بین ریسک زجر جنینی و خطرات تولد زود هنگام، یک بالانس برقرار می‌کند. انجمن پزشکی مادری - جنینی (۲۰۱۵) زایمان سزارین برنامه‌ریزی شده در هفته‌های ۳۴ تا ۳۷ بارداری را منطقی دانسته است.

در هنگام زایمان، نوزاد سریعاً بعد از برش هیستروتومی خارج می‌شود، چرا که ممکن است در حین ورود به رحم یکی از عروق پاره شده باشد. بستن تأخیری بند ناف توصیه نمی‌شود.

هرگاه خونریزی با علت نامشخص در اواخر بارداری یا در جریان زایمان روی دهد، احتمال عروق سرراهی و پارگی عروق جنینی را باید در نظر گرفت. در بسیاری از موارد، خونریزی سریعاً کشنده است و نجات نوزاد امکان‌پذیر نیست. در مواردی که خونریزی کمتر است، افتراق خونریزی با منشأ جنینی یا مادری امکان‌پذیر است و از تست‌های مختلف می‌توان بهره گرفت. این تست‌ها براساس افزایش مقاومت هموگلوبین جنینی در مواجهه با مواد قلیایی یا اسیدی استوار هستند (Oyelese؛ ۱۹۹۹، Oyelese؛ ۱۹۹۹).

گره‌ها، تنگی‌ها و پیچ‌ها

برخی اختلالات مکانیکی در بند ناف، می‌توانند جریان خون را به سمت جنین یا دور از جنین هدایت کنند و گاهی باعث آسیب‌های کشنده شوند. گره‌های حقیقی در اثر حرکات فعال جنین ایجاد می‌شوند و میزان بروز گره‌های حقیقی، در حدود ۱ درصد است (۲۰۱۳، Räisänen؛ ۲۰۰۱، Hershkowitz) و در دوقلوهای تک آمنیونی شایع‌تر و خطرناک‌تر می‌باشد (فصل ۴۵). گره‌های حقیقی، خطر مرده‌زایی را در تک قلوها به پنج تا ده برابر افزایش می‌دهند (Airas؛ ۲۰۰۲، Sornes؛ ۲۰۰۰). گره‌ها به صورت اتفاقی در سونوگرافی قبل از تولد کشف می‌شوند و نشانه

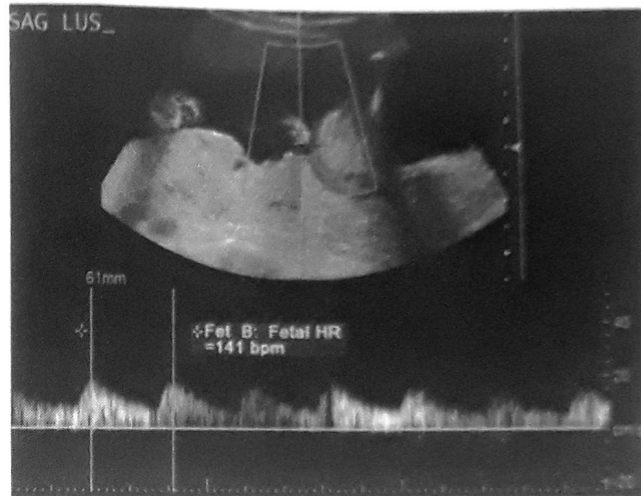
حلقه‌های بند ناف اغلب مشاهده می‌شوند و به این علت ایجاد می‌شوند که در حین حرکات بند ناف اغلب به دیواره‌های بدن جنین (معمولاً گردن) می‌پیچد. پیچیدن بند ناف به دور گردن، بسیار شایع است. وجود یک قوس بند ناف گردنی در ۲۰ تا ۳۴٪ از زایمان‌ها، وجود دو قوس در ۲/۵ تا ۵٪ زایمان‌ها و وجود سه قوس در ۲/۲ تا ۰/۵ درصد از زایمان‌ها دیده شده است (Kan, ۱۹۵۷; Sornes, ۱۹۹۵; Spellacy, ۱۹۶۶). طی زایمان، ۲۰ درصد از جنین‌های دارای بند ناف گردنی، به درجات متوسط یا شدید کاهش ضربان قلب دچار می‌شوند؛ همچنین احتمال pH پایین شریان نافی در آنها بیشتر است (Hankins, ۱۹۸۷). بند ناف دور بدن پیچیده می‌شود و اثرات مشابهی دارد (Kobayashi, ۲۰۱۵). علیرغم شیوعش، بند ناف گردنی، با افزایش میزان شیوع عوارض حول و حوش تولد همراه نیست (Sheiner, ۲۰۱۳; Henry).

به ندرت بند ناف به عنوان عضو نمایش (*funic presentation*) در زایمان دیده می‌شود که در اغلب موارد با نمایش غیرطبیعی جنین همراه است. (Kinugasa, ۲۰۰۷). این نمایش را می‌توان در اواخر بارداری با استفاده از سونوگرافی یا داپلر رنگی شناسایی کرد (Ezra, ۲۰۰۳). علاوه بر پرولاپس واضح یا پنهان بند ناف ممکن است باعث عوارض زایمان شود. بنابراین، برای موردی که در زمان ترم تشخیص داده می‌شود، سزارین معمولاً توصیه می‌شود.

■ عروق

هماتوم‌های بند ناف که نادر هستند و معمولاً به دنبال پارگی عروق نافی معمولاً وریدها و خونریزی بداخل ژله وارتون ایجاد می‌شوند، با بند ناف‌های با طول غیرطبیعی، آنوریسم عروقی ناف، بزرگ شدن، سوراخ شدن عروق بند ناف و فونیزیت، تروما همراه هستند (Gualandri, ۲۰۰۸). بیشتر آنها بعد از تولد تشخیص داده می‌شوند ولی هماتوم‌ها در سونوگرافی به صورت توده‌های هیپواکویی هستند که جریان خون آنها کم است (۲۰۰۳; chon). عوارضی مثل مرده‌زایی یا الگوی غیرطبیعی ضربان قلب جنین دارند (Tavvers, ۲۰۰۹; Sepulveda, ۲۰۰۹; Abraham, ۲۰۱۵; Barbati).

ترومبوز عروق بند ناف یک حادثه داخل رحمی است که



تصویر ۶-۷. عروق سرراهی. با استفاده از کالر داپلر، شریان جفتی (دایره‌ی قرمز) در حالی که روی سوراخ داخلی سرویکس قرار گرفته، دیده می‌شود. در پایین، داپلر با نمای بافته شده، که همراه با عروق سرراهی دیده می‌شود، نمای تیپیک شریان نافی با ضربان ۱۴۱ در دقیقه، را دارد.

«حلق‌آویز»^۱ مطرح‌کننده آن است (Cajal Ramon y, ۲۰۰۶). داپلر سه بعدی رنگی به دقت تشخیص کمک می‌کند (۲۰۰۷; Hasbun). با این گره‌ها، مراقبت مطلوب جنین نامشخص است اما می‌تواند شامل ولوسیتی متری شریانی داپلر، تست بدون استرس یا پایش فردی حرکت جنین باشد (Scioscia, ۲۰۱۱; Rodriguez, ۲۰۱۲). اجازه دادن جهت زایمان طبیعی منطقی است. اما ضربان قلب غیرطبیعی جنین در حین زایمان بیش‌تر دیده می‌شود. با این حال میزان سزارین افزایش نمی‌یابد و سطوح اسید و باز خون معمولاً نرمال هستند (Maher, ۱۹۹۶; Airas, ۲۰۰۲).

گره‌های کاذب از نظر بالینی اهمیت ندارند و به صورت برجستگی‌هایی در سطح بند ناف دیده می‌شوند این‌ها بقایای یک رگ یا ژله‌ی وارتون هستند.

تنگی‌های بندناف یک باریک‌شدگی کانونی قطر بند ناف است که معمولاً در محل اتصال بند ناف جنین روی می‌دهد (Peng, ۲۰۰۶). فقدان ژله وارتون و تنگی یا انسداد عروق بند ناف در بخش تنگ، از ویژگی‌های شاخص پاتولوژیک هستند (Sun, ۱۹۹۵). اکثر این بارداری‌ها به مرده‌زایی می‌انجامد (French, ۲۰۰۵). تنگی بندناف ناشی از نوار آمیوتیک، حتی از

این هم شیوع کمتری دارد.

۱- hangng noose

منابع

- Abraham A, Rathore S, Gupta M, et al: Umbilical cord haematoma causing still birth—a case report. *J Clin Diagn Res* 9(12):QD01, 2015
- Adeniran AJ, Stanek J: Amnion nodosum revisited: clinicopathologic and placental correlations. *Arch Pathol Lab Med* 131:1829, 2007
- Airas U, Heinonen S: Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol* 19:127, 2002
- Al-Adnani M, Kiho L, Scheimberg I: Maternal pancreatic carcinoma metastatic to the placenta: a case report and literature review. *Pediatr Dev Pathol* 10:61, 2007
- Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al: Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 21:2179, 2003
- Alshuler G: Chorangioma: An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med* 108(1):71, 1984
- Al Wattar BH, Hillman SC, Marton T, et al: Placenta chorioangioma: a rare case and systematic review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27(10):1055, 2014
- American Institute of Ultrasound in Medicine: AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 32(6):1083, 2013
- Andres RL, Kuyper W, Resnik R, et al: The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:935, 1990
- Avnet H, Shen O, Mazaki E, et al: Four-vessel umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:604, 2011
- Baergen RN, Malicki D, Behling C, et al: Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol* 4(2):144, 2001
- Bagby C, Redline RW: Multifocal chorangiomatosis. *Pediatr Dev Pathol* 14(1):38, 2011
- Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, et al: The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol* 174:996, 1996
- Barbati A, Cacace MG, Fratin D, et al: Umbilical cord haematoma with altered fetal heart rate. *J Obstet Gynaecol* 29(2):150, 2009
- Barbieri C, Cecatti JG, Krupa F, et al: Validation study of the capacity of the reference curves of ultrasonographic measurements of the umbilical cord to identify deviations in estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87:286, 2008
- Barros M, Gorgal G, Machado AP, et al: Revisiting amniotic band sequence: a wide spectrum of manifestations. *Fetal Diagn Ther* 35(1):51, 2014
- Bazilay E, Harel Y, Haas J, et al: Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome—risk factors and ultrasonic signs. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28(3):281, 2015
- Batukan C, Holzgreve W, Danzer E, et al: Large placental chorioangioma as a cause of sudden intrauterine fetal death. A case report. *Fetal Diagn Ther* 16:394, 2001
- Bauer CR, Fojaco RM, Bancalari E, et al: Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in a neonate associated with a large placental chorioangioma. *Pediatrics* 62(4):574, 1978
- Baulies S, Maiz N, Muñoz A, et al: Prenatal ultrasound diagnosis of vasa praevia and analysis of risk factors. *Prenat Diagn* 27:595, 2007
- Bedir Findik R, Ersoy AO, Fidanci V, et al: Vitamin D deficiency and placental calcification in low-risk obstetric population: are they related? *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(19):3189, 2015
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen R: *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. New York, Springer, 2012, p 908
- Bonilla F Jr, Raga F, Villalaz E, et al: Umbilical cord cysts: evaluation with different 3-dimensional sonographic modes. *J Ultrasound Med* 29(2):281, 2010
- Catanzaro V, Maida C, Thomas W, et al: Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:109, 2001
- Chen KH, Chen LR, Lee YH: Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37(3):328, 2011
- Chen KH, Seow KM, Chen LR: The role of preterm placental calcification on assessing risks of stillbirth. *Placenta* 36(9):1039, 2015
- Chetty-John S, Zhang J, Chen Z, et al: Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 203(4):368.e1, 2010
- بندرت قبل از تولد تشخیص داده می‌شود. در حدود ۷۰ درصد موارد وریدی، ۲۰ درصد وریدی و شریانی و ۱۰ درصد شریانی هستند (Heifetz, ۱۹۸۸). همه اینها با مرده‌زایی، محدودیت رشد جنینی و دیسترس جنینی حین زایمان مرتبط هستند (۲۰۱۴، Shilling؛ ۲۰۰۶، Sato؛ ۲۰۰۱، Minakami). اگر این موارد قبل از زایمان به صورت توده‌های هیپواکو بدون جریان خون مشخص شوند، یافته‌هایی از گزارش‌های موردی زایمان سریع را در صورتی که سن جنین قابل زنده ماندن باشد، توصیه می‌کند (Kanenishi, ۲۰۱۳).
- ناهنجاری‌های دیگر واریس ورید نافی است که به صورت یک اتساع کانونی شدید است که ممکن است در داخل بخش داخل آمنیونی ورید نافی یا در بخش داخل شکمی جنین ایجاد شود. واریس‌های داخل آمنیوتیک به بندرت در سونوگرافی و تکمیل آن با داپلر رنگی قابل تشخیص هستند و در مجاورت بخش با کالیبر طبیعی، اتساع کیستیک ورید نافی را نشان می‌دهند. واریس‌ها عوارض دارند شامل: واریس‌های داخل آمنیونی می‌توانند شریان مجاور نافی را تحت فشار قرار دهند و یا آن را پاره یا دچار ترومبوز کنند. در موارد بدون عارضه، White و همکارانش (۱۹۹۴) مراقبت از جنین و زایمان به محض تکامل جنین را توصیه کرده‌اند. اما، یافته‌ها محدودند و از مطالعات موردی به دست آمده‌اند.
- آنوریسم شریان نافی، یک نازک‌شدگی مادرزادی نادر دیواره رگ همراه با کاهش حمایت از سوی ژله وارتون است. در حقیقت، اکثر این ضایعات در (یا در مجاورت) محل اتصال بند ناف به جفت تشکیل می‌شوند که این حمایت در آنجا وجود ندارد. ارتباطی بین شریان نافی منفرد، تریزومی ۱۸، افزایش حجم مایع آمنیوتیک، محدودیت رشد جنینی و مرده‌زایی وجود دارد (۲۰۱۰، Hill؛ ۲۰۱۶، Vyas). محققین این فرضیه را مطرح کرده‌اند که این آنوریسم‌ها با تحت فشار قراردادن ورید نافی باعث مرگ جنین می‌شوند. این آنوریسم‌ها ممکن است در سونوگرافی به صورت کیستی با حاشیه‌ی هایپراکو دیده شوند. در داخل آنوریسم کالر داپلر نشان‌دهنده کاهش جریان خون یا جریان متلاطم و بدون نبض است (Olog, ۲۰۱۱؛ Sepulveda؛ ۲۰۰۳، Shen, ۲۰۰۷b). با وجود اینکه دستورالعمل واحدی در برخورد با این مورد تعیین نشده است ولی شاید کاریوتیپ جنینی، مراقبت جنین قبل از تولد و زایمان زودرس برای جلوگیری از مرده‌زایی مفید باشد (Doehrmann, ۲۰۱۴).

فصل ۷

رشد و تکامل ظاهری رویان و جنین



@khu_medical

در حقیقت قبل از لقاح می‌باشد. این زمان آغازین که معمولاً ۲ هفته قبل از تخمک‌گذاری و لقاح و حدود ۳ هفته قبل از لانه‌گزینی بلاستوسیست می‌باشد، به طور مرسوم مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا اغلب زنان آخرین دوره قاعدگی خود را به یاد دارند. رویان‌شناسان، تکامل رویانی - جنینی را به صورت سن تخمک‌گذاری (ovulation age)، یعنی روزها یا هفته‌های سپری شده از زمان تخمک‌گذاری بیان می‌کنند. اصطلاح دیگری به نام سن پس از لقاح (postconceptional age) وجود دارد که تقریباً مطابق با سن تخمک‌گذاری است.

تا این اواخر، پزشکان عموماً سن بارداری را به صورت سن قاعدگی محاسبه می‌کردند. این میزان به طور متوسط حدود ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته، از اولین روز آخرین دوره قاعدگی تا زمان تولد جنین می‌باشد. این میزان مطابق با ۹^۱/_۳ از ماه تقویمی است. اما، طول دوره قاعدگی در بین زنان بسیار متفاوت است و این محاسبات را دستخوش تغییر می‌کند. استفاده مکرر از سونوگرافی در سه ماهه اول، منجر به اندازه‌گیری دقیق‌تر سن بارداری می‌شود (Duryea, ۲۰۱۵). بسیاری از این تغییرات به دقت اندازه‌گیری سونوگرافی اولیه بستگی دارد. در نتیجه، کالج آمریکایی مامایی و زنان، مؤسسه آمریکایی اولتراسوند پزشکی و جامعه پزشکی مادری - جنینی (Reddy, ۲۰۱۴) همگی موارد زیر را توصیه کرده‌اند:

۱- سونوگرافی سه ماهه اول دقیق‌ترین روش برای اثبات یا تأیید سن بارداری است.

۲- در بارداری‌هایی که با روش‌های کمک بارداری حاصل می‌شوند، این سن بارداری استفاده می‌شود.

۳- در صورتی که مقدور باشد، سن بارداری از LMP و سن بارداری با استفاده از سونوگرافی سه ماهه اول مقایسه شده و زمان تقریبی زایمان (EDC) ثبت شده و به بیمار اطلاع داده می‌شود.

Gestational age (GA)
سن بارداری

رشد و تکامل رویان و جنین
فیزیولوژی و رشد و تکامل جنین
تغذیه و انرژی
نقش جفت در رشد و تکامل رویانی جنینی

دانش ما در مورد فیزیولوژی جنین در سال‌های اخیر بسیار افزایش یافته است، با این حال، در مقایسه با بالغین نکته‌هایی وجود دارد که ما کمتر از آن مطلع هستیم و یا کاملاً بی‌اطلاع می‌باشیم.

J. Whitridge Williams (1903)

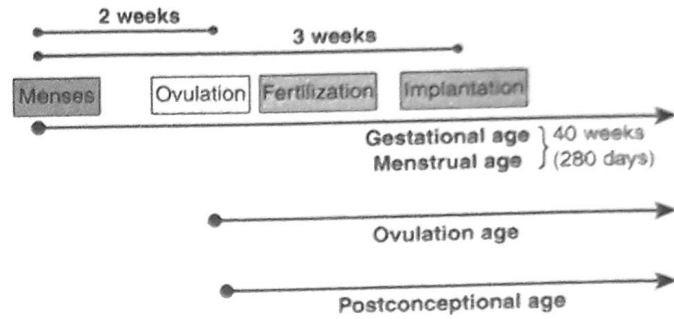
از زمانی که این جملات توسط ویلیامز در سال ۱۹۰۳ نوشته شد، گام‌های بزرگی در فهم ارگانوژنز و فیزیولوژی جنینی برداشته شد. مامایی معاصر، فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی جنین و تکامل آن را بررسی می‌کند. نتیجه مهم آن این است که وضعیت جنین (در مقیاس بزرگ) به بیماری تغییر کرده است که همان مراقبت‌های شدید مامایی که جهت زنان باردار ارائه می‌شود، باید در خصوص وی نیز انجام شود. در ویرایش بیست و پنجم، تمام بخش ۵ به جنین اختصاص داده شده بود. در حقیقت تمام جنبه‌های مامایی می‌تواند بر جنین در حال رشد اثر بگذارد.

Gestational age
سن بارداری

اصطلاحات متعددی برای تعریف مدت زمان بارداری و لذا سن جنین به کار رفته‌اند (تصویر ۷-۱). سن بارداری (gestational age) با سن قاعدگی (menstrual age) از اولین روز آخرین دوره قاعدگی (LMP) آغاز می‌شود؛ زمانی که

رشد و تکامل رویان

پیشگیری رشد رویان و جنین غرقابل وصف است. در تصویر ۲-۷ شمایی از مراحل پیشرفت ارگان‌های اصلی نشان داده شده است. اطلاعات جدید در مورد تکامل ارگان‌ها با پیشرفت تکنولوژی پیشرفت کرده است. به عنوان مثال تکنیک‌های تصویربرداری به ارزیابی نقش تنظیم ژنی و اثر آن بر تکامل بافتی با استفاده از مورفولوژی سه بعدی احتمالی کمک کرده است (Anderson؛ Mohun، ۲۰۱۱)؛ دیگران سکانس فعالیت ژنی در تشکیل قلب را توصیف کرده‌اند.



تصویر ۷-۱. اصطلاحات مورد استفاده جهت توصیف طول مدت بارداری.

رشد و تکامل زیگوت و بلاستوسیست

در طی ۲ هفته اول بعد از تخمک‌گذاری و باروری، تخم (Preembryo) وارد مرحله بلاستوسیست می‌شود، که ۶ تا ۷ روز بعد از باروری لانه‌گزینی می‌کند. بلاستوسیست ۵۸ سلولی، به ۵ سلول تولیدکننده رویان تمایز می‌یابد. (توده سلولی داخلی) و بافتی ۵۳ سلول تروفوبلاست جفتی را تشکیل می‌دهند. جزئیات لانه‌گزینی و پیشرفت و تکامل بلاستوسیست و جفت در فصل ۵ آمده است.

۴- بهترین زمان تخمینی مامایی از سن بارداری در زمان زایمان در گواهی تولد ثبت می‌شود.

طول سری - نشیمن‌گاهی رویانی - جنینی در سه ماهه اول ± 5 تا ۷ روز دقت دارد. بنابراین اگر ارزیابی سونوگرافی سن بارداری با بیشتر از ۵ روز قبل از هفته ۹ بارداری، یا بیشتر از ۷ روز بعد از سه ماهه اول متفاوت باشد، زمان احتمالی زایمان تغییر می‌کند.

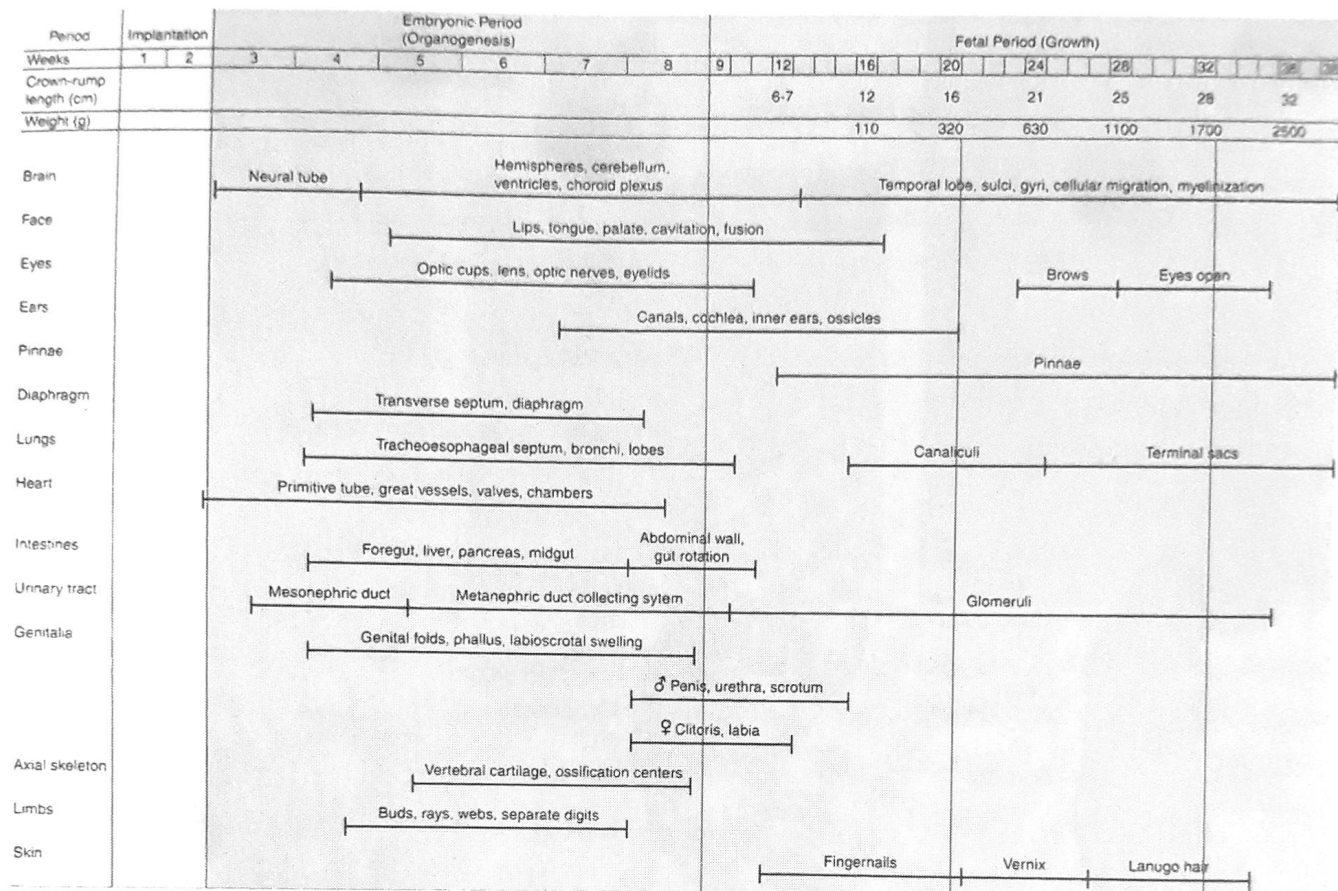
■ قانون نیگل

EDC براساس LMP به صورت زیر محاسبه می‌شود: ۷ روز به اولین روز آخرین دوره قاعدگی اضافه کرده و ۳ ماه از آن کم کنید. به عنوان مثال، اگر اولین روز LMP، ۵ اکتبر باشد، زمان تقریبی زایمان به صورت زیر محاسبه می‌شود: ۱۰/۵ منهای ۳ (ماه) به علاوه ۷ (روز) $= 7/12$ یا ۱۲ ژولای سال آینده. این محاسبه به قانون نیگل معروف است. طول دوره بارداری به سه واحد تقریباً ۱۴ هفته‌ای تقسیم می‌شود. این سه ترمستر نقطه عطف مهم مامایی هستند.

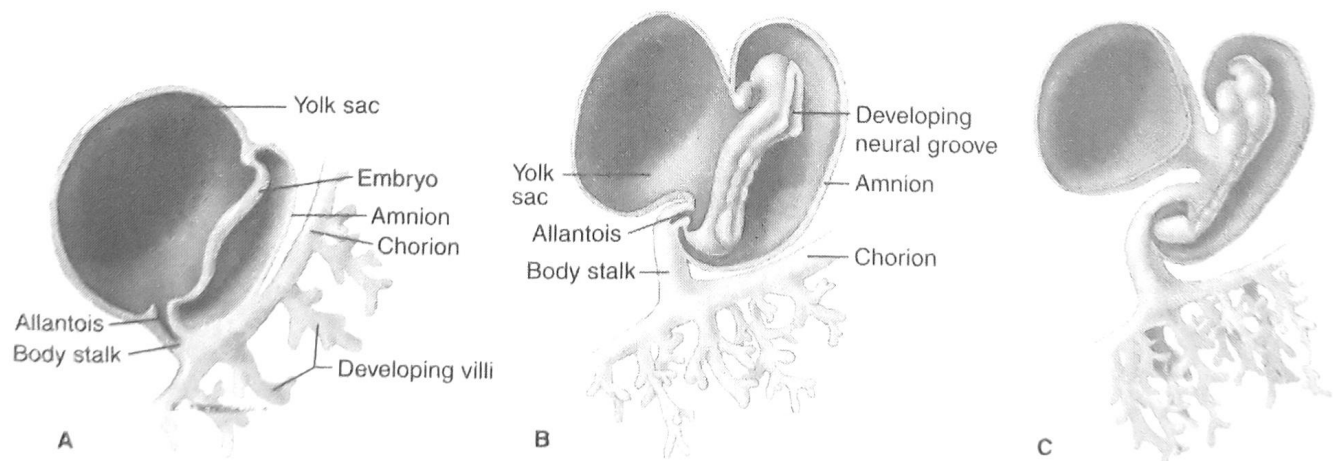
علاوه بر تخمین EDC با قانون نیگل یا «چرخه‌های» بارداری، ابزارهای محاسبه‌ای به صورت نرم‌افزارهای پزشکی در تلفن‌های هوشمند نیز EDC سن بارداری را محاسبه می‌کنند. به عنوان مثال، کالج آمریکایی مامایی و زنان (۲۰۱۶) نرم‌افزار ماشین حسابی را طراحی کرده است که ملاک‌های سونوگرافیک و LMP یا زمان انتقال رویان را ثبت می‌کند. این موارد در فصل ۱۰ بحث شده است.

■ دوره رویانی

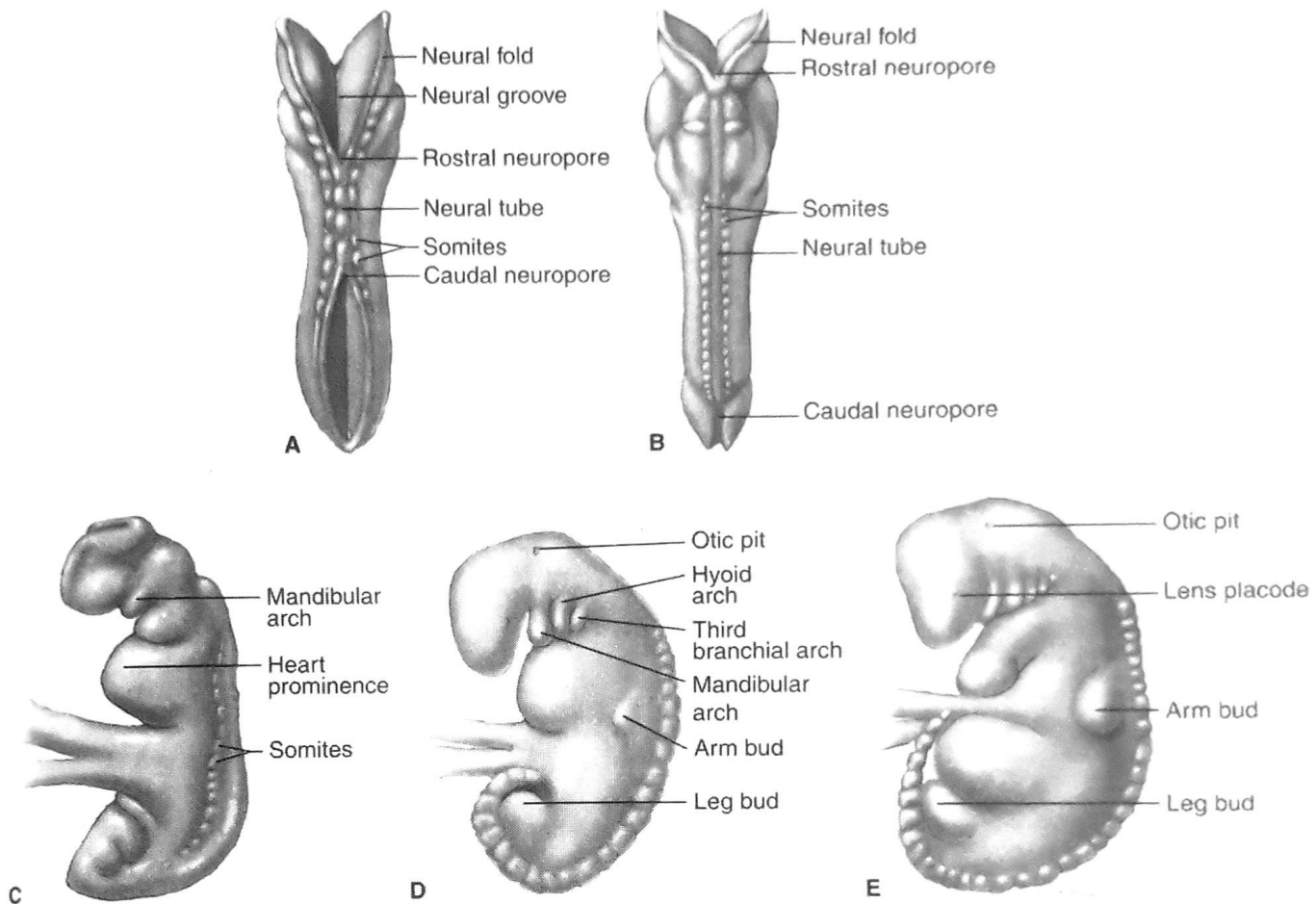
دوره رویانی از ابتدای هفته سوم پس از تخمک‌گذاری و لقاح آغاز می‌شود. پرزهای کوریونی ابتدایی شکل می‌گیرند و این هم‌زمان با زمان مورد انتظار قاعدگی بعدی است. دوره رویانی ۶ هفته طول می‌کشد و زمانی است که طی آن ارگان‌نوز به وقوع می‌پیوندد. این از هفته سوم LMP آغاز شده و تا هفته هشتم ادامه می‌یابد. صفحه رویانی به خوبی شکل گرفته است و اغلب تست‌های بارداری که hCG را می‌سنجند، در این زمان مثبت می‌شوند. همان‌طور که در تصویر ۳-۷ نشان داده شده است، ساقه تنه‌ای به خوبی تمایز یافته است و مرکز پرزها که حاوی (مزودرم کوریونی آنژیوبلاستیک است) قابل تشخیص می‌باشد فضای بین پرزی حقیقی که حاوی خون مادری است ایجاد شده. طی هفته سوم، عروق خون جنینی در پرزهای کوریونی ظاهر می‌شوند. در هفته چهارم نوعی سیستم قلبی عروقی شکل می‌گیرد (تصویر ۴-۷). و بنابراین، گردش خون حقیقی هم در داخل رویان و هم مابین رویان و پرزهای کوریونی ایجاد می‌شود. تقسیم‌بندی و حفره‌دار شدن قلب اولیه، آغاز می‌شود. در هفته



تصویر ۷-۲. تکامل رویانی - جنینی، طبق سن بارداری که از روی اولین روز آخرین قاعدگی محاسبه شده است. زمان‌ها تخمینی هستند.



تصویر ۷-۳. رویان‌های اولیه انسانی. سنین تخمک‌گذاری: A. ۱۹ روز (پره‌سومایت)، B. ۲۱ روز (۷ سومایت)، C. ۲۲ روز (۱۷ سومایت).

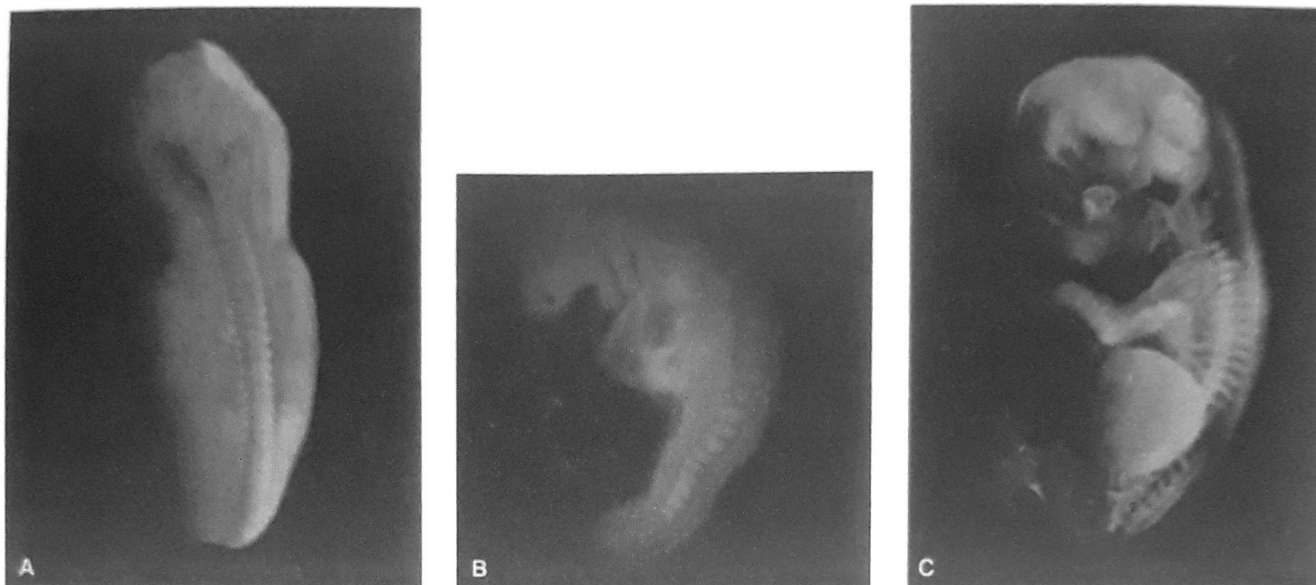


تصویر ۴-۷. رویان‌های ۳ تا ۴ هفته‌ای. (A و B) نماهای خلفی از رویان‌ها طی روزهای تکاملی ۲۲ تا ۲۳ که ۸ و ۱۲ سومیت را به ترتیب نشان می‌دهند. (C-E) نماهای جانبی از رویان‌ها در طی روزهای ۲۴ تا ۲۸ که به ترتیب ۱۶، ۲۷، ۳۳ سومیت را نشان می‌دهند.

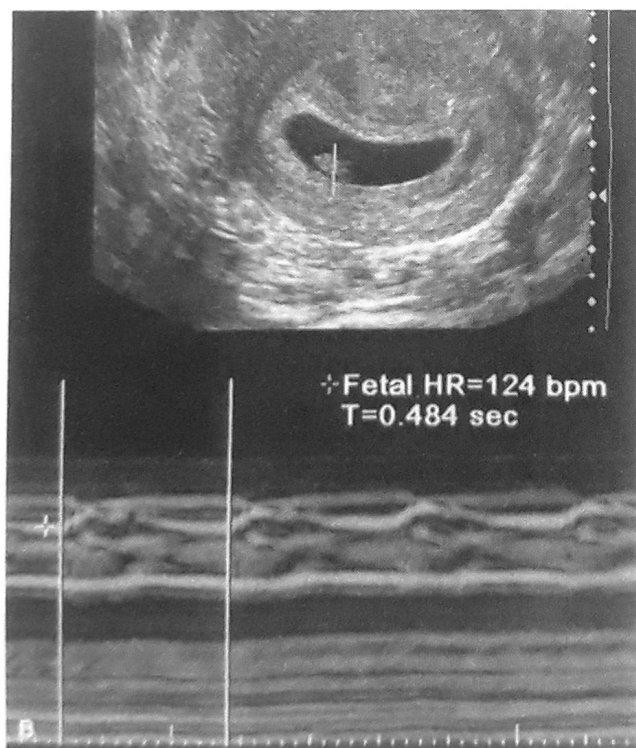
گرفته‌اند و بازوها روی آرنج‌ها خم شده‌اند. در پایان هفته ششم پس از لقاح، رویان ۲۲ تا ۲۴ میلی‌متر طول دارد و سر در مقایسه با تنه کاملاً بزرگ شده است؛ سیناپس‌های اولیه در نخاع در هفته‌های ۶ و ۷ تشکیل می‌شوند (Kadic, ۲۰۱۲). قلب به طور کامل شکل می‌گیرد. انگشتان دست و پا ایجاد شده‌اند و بازوها در محل آرنج خم شده‌اند.

لب بالایی کامل شده و گوش‌های خارجی به صورت برآمدگی‌های مشخصی در دو طرف سر تشکیل شده‌اند. تصویرهای سه بعدی و ویدئو از جنین انسان در سایت <http://embryo.soand.umich.edu/index.html> یافت می‌شود.

چهارم نیز، صفحه عصبی تشکیل می‌شود و سپس این صفحه چین‌خوردگی پیدا می‌کند تا لوله عصبی را تشکیل دهد. تا انتهای هفته ۵، کیسه کوریونی تقریباً ۱ cm طول پیدا می‌کند. طول رویان به ۳ mm می‌رسد و در سونوگرافی قابل اندازه‌گیری است. جوانه‌های دست و پا پدیدار شده‌اند و آمنیون شروع به کنار رفتن از روی ساقه تنه‌ای می‌نماید؛ این ساقه بعدها به بند ناف تبدیل می‌شود. در پایان هفته ششم، رویان تقریباً ۹ mm طول دارد و لوله عصبی بسته شده است (تصویر ۵-۷). حرکات قلب تقریباً همیشه در سونوگرافی قابل تشخیص است (تصویر ۶-۷). انتهای مجموعه‌ای لوله عصبی تا روز ۳۸ از LMP بسته می‌شود و انتهای دمی تا روز ۴۰ بسته می‌شود. بنابراین، لوله عصبی تا انتهای هفته ششم بسته شده است و تا انتهای هفته هشتم، طول سری - دمی تقریباً ۲۲ mm است. انگشتان دست و پا شکل



تصویر ۷-۵. A. عکسی از نمای خلفی یک رویان در روزهای ۲۴ تا ۲۶، که مطابق با تصویر C ۴-۷ می باشد. B. عکسی از نمای جانبی یک رویان در روز ۲۸ که مطابق با تصویر D ۴-۷ می باشد. C. نمای جانبی از رویان - جنین در روز ۵۶، که نشان دهنده پایان دوره رویانی و آغاز دوره جنین است. کبد در داخل دایره سفید نورانی قرار دارد.



تصویر ۷-۶. A. این تصویری از یک رویان ۶ هفته و ۴ روز است که اندازه سری نشیمنگاهی آن در این سن بارداری ۷/۴ میلی متر می باشد. B. علیرغم اینکه ابتدای سن بارداری است، تصویربرداری M-mode فعالیت قلب رویان را به خوبی نشان می دهد تعداد ضربان قلب در این تصویر ۱۲۴ ضربه به دقیقه است.

فیزیولوژی و رشد و تکامل جنینی

دوره جنینی

عبور از دوره رویانی به دوره جنینی ۷ هفته پس از لقاح و یا ۹ هفته پس از شروع آخرین دوره قاعدگی می باشد. در این زمان جنین تقریباً ۲۴mm طول دارد. بیشتر سیستم های اندامی شکل گرفته اند و جنین وارد دوره ای از رشد و بلوغ می شود. این مراحل در تصویر ۷-۲ مشخص شده اند.



تصویر ۷-۷. تصویری از رویان ۱۲ هفته و ۳ روز که طول سری نشیمن گاهی را نشان می دهد. ویژگی های جنین، جمجمه و یک دست و پا نیز در این تصویر مشهود است.

می نماید. از این زمان به بعد، جنین تقریباً در هر دقیقه حرکت می کند و در ۱۰ تا ۳۰٪ از مواقع فعال است (Dipietro, ۲۰۰۵). چربی قهوه ای تشکیل می شود و شفافیت پوست جنین کاهش می یابد، موهای ظریف کرکی (لانگو) تمام بدن آن را می پوشانند و مقداری مو بر روی پوست سر وی ایجاد می شود. عملکرد حلزونی بین هفته ۲۲ تا ۲۵ شروع می شود و بلوغ آن تا ۶ ماه بعد از زایمان طول می کشد.

هفته ۲۴ بارداری

جنین حدود ۷۰۰ گرم وزن دارد (Duryea, ۲۰۱۴). پوست معمولاً حالت چروکیده دارد و رسوب چربی در این زمان آغاز می شود. سر هنوز در مقایسه با سایر قسمت های بدن، بزرگ است و مژه ها و پلک های جنین معمولاً قابل تشخیص هستند. تا هفته ۲۴ پنوموسیت های نوع II ترشحی شروع به تولید سورفاکتانت کرده اند (فصل ۳۲). دوره کانالیکولی (تشکیل مجاری) تکامل ریه ها، که در طی آن برونش ها و برونشیول ها بزرگ شده و مجاری آلوئولی ایجاد می شوند، تقریباً کامل شده است. علیرغم آن، جنینی که در این زمان متولد شود، تلاش فراوانی برای تنفس خواهد کرد، ولی اغلب آنها می میرند، زیرا کیسه های انتهایی که برای تبادل گاز ضروری هستند، هنوز تشکیل نشده اند. میزان بقای کلی در هفته ۲۴ بندرت بیشتر از ۵۰ درصد است و

رحم معمولاً درست در بالای سمفیز پوبیس لمس می شود رشد جنین سریع است و طول سری - نشیمن گاهی (crown-rump) جنین حدود ۵ تا ۶ سانتی متر است (تصویر ۷-۷). مراکز استخوان سازی در اغلب استخوان های جنینی ایجاد شده اند و انگشتان دست و پا تمایز یافته اند. پوست و ناخن ها تکامل یافته اند و موهای ابتدایی به طور پراکنده ظاهر شده اند. اندام های تناسلی خارجی شروع به آشکار سازی نشانه های قطعی جنسیت مؤنث یا مذکر می نمایند. جنین حرکات خود بخودی را آغاز می نماید.

هفته ۱۶ بارداری

رشد جنین در این زمان آهسته می شود. طول سری - نشیمن گاهی جنین به ۱۲ سانتی متر و وزن آن به ۱۵۰ گرم می رسد (Hadlock, ۱۹۹۱). طول سری - دمی در سونوگرافی قبل از هفته ۱۳ اندازه گیری نمی شود و در این زمان ۸/۴cm است. در عوض، قطر بی پرییتال، دور سر، دور شکم و طول فمور اندازه گیری می شود. وزن جنین در سه ماهه دوم و سوم با ترکیبی از این روش های اندازه گیری محاسبه می شود (فصل ۱۰). حرکات چشمی بین هفته ۱۶ تا ۱۸ آغاز می شود که هم زمان با بلوغ مغز میانی است. در ۱۸ هفتگی یک جنین مؤنث، رحم تشکیل شده و مجرای شدن واژن آغاز می شود. در ۲۰ هفتگی جنین مذکر، بیضه ها شروع به نزول می کنند.

هفته ۲۰ بارداری

پایان هفته بیستم، نقطه میانی در یک بارداری است که از آغاز آخرین قاعدگی طبیعی محاسبه می شود. جنین در این زمان بیش از ۳۰۰ گرم وزن دارد و افزایش وزن آن روندی خطی را دنبال

مغز و نخاع را تشکیل می‌دهند. مجرا سیستم بطنی مغز و کانال مرکزی ستون مهره‌ها را می‌سازد. در هفته ششم، انتهای سری لوله عصبی سه حفره اولیه را تشکیل می‌دهد. در هفته هفتم، پنج حفره ثانویه تشکیل می‌شود: تلسفال (نیم کره‌های مغزی در آینده)، دیانسفال (تالاموس)؛ مزانسفال (مغز میانی)؛ متانسفال (پونز و مخچه) و میلین سفال (مدولا). در ضمن، انحنای شکل می‌گیرد و مغز را تا می‌کند تا به شکل معمول خود دربیاید. انتهای دوره رویانی، عصبی شدن اولیه و ثانویه کامل می‌شود.

در ماه ۳ و ۴ بارداری، تکثیر عصبی به اوج خود می‌رسد. همانطور که انتظار می‌رود، اختلالات در مراحل تکامل مغز شدیداً عملکرد آن را بدتر می‌کند (Volpe, 2008). مهاجرت عصبی تقریباً همیشه رخ می‌دهد و در ۳ تا ۵ ماه به اوج خود می‌رسد. این مرحله با حرکت میلیون‌ها سلول عصبی از منطقه بطنی و زیر بطنی به مناطقی از مغز که در کل زندگی باقی می‌مانند، رخ می‌دهد (تصویر ۷-۸). تنظیم افزایش بیان ژن برای مهاجرت عصبی توضیح داده شده است (Iruretagoyena, 2014). روش‌های غیرتهاجمی برای مطالعه رشد و تکامل جنینی نیز گزارش شده است (Goetzel, 2016).

با پیشرفت بارداری، ظاهر مغز جنین مدام در حال تغییر است. تشخیص سن جنین از روی ظاهر خارجی آن محتمل است (Volpe, 2008). تمایز و مهاجرت عصبی با رشد تکامل شیارهای مغزی بیشتر می‌شود (تصویر ۷-۸). تکامل بعدی که توسط Manganaro (2007) و Dubois (2014) و همکارانشان بررسی شد تصویر مغز در حال تکامل جنین با استفاده از MR را نشان داد. مطالعات اخیر با تصویربرداری MR، میزان رشد ساختمان‌های ساب‌کورتیکال مغز از ۱۲ تا ۲۲ هفته را مشخص کرده است (Meng, 2012). میلینه شدن ریشه‌های شکمی اعصاب مغزی - نخاعی و ساقه مغز در حدود ۶ ماهگی جنین آغاز می‌شود، ولی بخش عمده این روند پس از تولد صورت می‌گیرد. عدم وجود میلین و استخوانی شدن ناقص جمجمه جنین، امکان مشاهده ساختارهای مغزی از طریق سونوگرافی را در طول بارداری فراهم می‌آورد.

طناب نخاعی

دو سوم لوله عصبی به مغز تبدیل می‌شود، در حالی که یک سوم تحتانی آن نخاع را تشکیل می‌دهد. در رویان، نخاع در طول تمام ستون مهره‌ها گسترده می‌شود اما بعد از آن رشد نخاع نسبت به

تنها حدود ۳۰ درصد بدون ناخوشی شدید زنده می‌مانند (2015, Rysavy). در هفته ۲۶ چشم‌ها باز هستند. گیرنده‌های درد در تمام بدن وجود دارند و سیستم عصبی درد شکل گرفته است (Kadic, 2012). کبد و طحال جنین محل‌های مهم در خونسازی هستند.

هفته ۲۸ بارداری

طول سری - نشیمن‌گاهی جنین به ۲۵ سانتی‌متر رسیده و وزنی حدود ۱۱۰۰ گرم دارد. پوست نازک جنین قرمز رنگ بوده و با پوششی پیری (vernix caseosa) پوشانده شده است. غشای مردمکی در چشم‌ها در این زمان از بین می‌رود. پلک‌زدن به تنهایی در هفته ۲۸ به اوج خود می‌رسد. مغز استخوان محل اصلی خونسازی می‌شود. در این زمان نوزادی که از سایر جهات طبیعی است، به احتمال ۹۰ درصد بدون ابتلا به نقایص جسمی یا عصبی زنده خواهد ماند.

هفته ۳۲ و ۳۶ بارداری

در هفته ۳۲، طول سری - نشیمن‌گاهی جنین حدود ۲۸ سانتی‌متر و وزن آن تقریباً ۱۸۰۰ گرم می‌باشد. سطح پوست هنوز قرمز رنگ و چروکیده است. برعکس، در هفته ۳۶، طول متوسط سری - نشیمن‌گاهی حدود ۳۲ سانتی‌متر و وزن جنین حدود ۲۸۰۰ گرم است (Duryea, 2014). به علت رسوب چربی زیرجلدی، بدن چاق‌تر به نظر می‌رسد و ظاهر چروکیده قبلی صورت، از بین می‌رود. جنین‌های طبیعی در این زمان تقریباً ۱۰۰ درصد بقا دارند.

هفته ۴۰ بارداری

در این زمان، جنین کاملاً تکامل یافته است و ترم محسوب می‌شود. طول متوسط سری - نشیمن‌گاهی جنین در زمان ترم حدود ۳۶ سانتی‌متر و وزن آن تقریباً ۳۵۰۰ گرم می‌باشد.

■ تکامل سیستم عصبی مرکزی

تکامل مغز

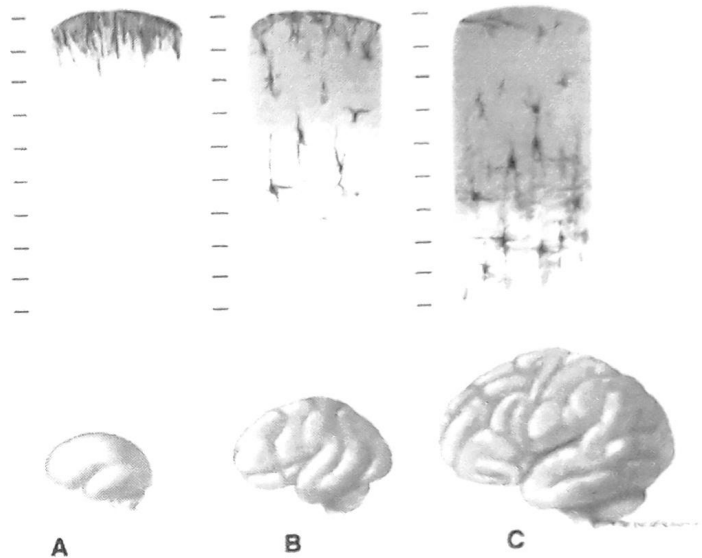
انتهای سری لوله عصبی تا ۳۸ روزگی از LMP و انتهای دمی تا ۴۰ روزگی بسته می‌شوند. با این وجود، مکمل‌های اسید فولیک برای جلوگیری از نقایص لوله عصبی باید قبل از این زمان استفاده شوند تا مؤثر باشند (فصل ۱۹). دیواره‌های لوله عصبی

وسيله واسکولوزنز ایجاد می‌شود. برای توضیح کامل به بخش ۹ در *Hurst's the Heart* (Keller, ۲۰۱۳) مراجعه کنید.

جریان خون جنینی

این جریان خون خاص با جریان خون بالغین متفاوت است و تا زمان تولد به تا پس از تولد به میزان زیادی تغییر می‌کند. به عنوان مثال به دلیل عدم نیاز به خون‌رسانی عروق پهلومون، قسمت اعظم خروجی بطن راست، ریه را دور می‌زند (بای‌پس می‌کند). به علاوه حفره‌های قلب به شکل موازی کار می‌کنند و سلسله‌وار نیستند که باعث می‌شود به قلب و مغز خون با اکسیژن بالاتری نسبت به سایر نقاط بدن برسد.

اکسیژن و ریز مغذی‌های لازم برای بلوغ و رشد جنین به وسیلهٔ ورید نافی از جفت به جنین می‌رسند (شکل ۹-۷). سپس ورید نافی به مجرای وریدی و سینوس پورت تقسیم می‌شود. مجرای وریدی شاخهٔ اصلی ورید نافی است و برای رسیدن به IVC از کبد عبور می‌کند. به دلیل عدم اکسیژن‌رسانی به بافت دیگری در مسیر خود؛ خون با اکسیژن فراوان را مستقیماً به قلب تحویل می‌دهد. در مقابل سینوس پورت خون را ابتدا به وریدهای هپاتیک در سمت چپ کبد می‌رساند. و اکسیژن‌رسانی به این محل را انجام می‌دهد. سپس این خون که تا حدی اکسیژن خود را از دست داده، از کبد به درون جریان خون IVC برمی‌گردد، که حاوی خون با اکسیژن کم برگشتی از بخش تحتانی بدن است. خون از وناکاوای تحتانی به قلب جنین می‌رود، بنابراین، در قلب خون حاوی ترکیبی از خون مشابه جفت شریانی که مستقیماً از مجرای وریدی عبور می‌کند و خون موجود در اغلب وریدهای زیر سطح دیافراگم که محتوای اکسیژن کمتری دارند، می‌باشد. در نتیجه، محتوای اکسیژنی خونی که از IVC قلب می‌ریزد، از خونی که از جفت خارج می‌شود کمتر است. همانطور که گفته شد بطن‌های جنین موازی کار می‌کنند. خون با اکسیژن بالا به بطن چپ وارد می‌شود (خونی که قلب و مغز را خون‌رسانی می‌کند) و خون با اکسیژن کمتر به سمت راست قلب (که بقیه بدن را تأمین می‌کند) وارد می‌شود. این دو جریان خون مجزا به وسیله ساختار دهلیز راست که به طور مؤثر خون را براساس میزان اکسیژن به دهلیز چپ یا بطن راست هدایت می‌کند، از هم جدا حفظ می‌شوند. این تفکیک جریان خون براساس میزان اکسیژن به وسیله الگوی جریان خون در IVC ساماندهی می‌شود. خون با اکسیژن

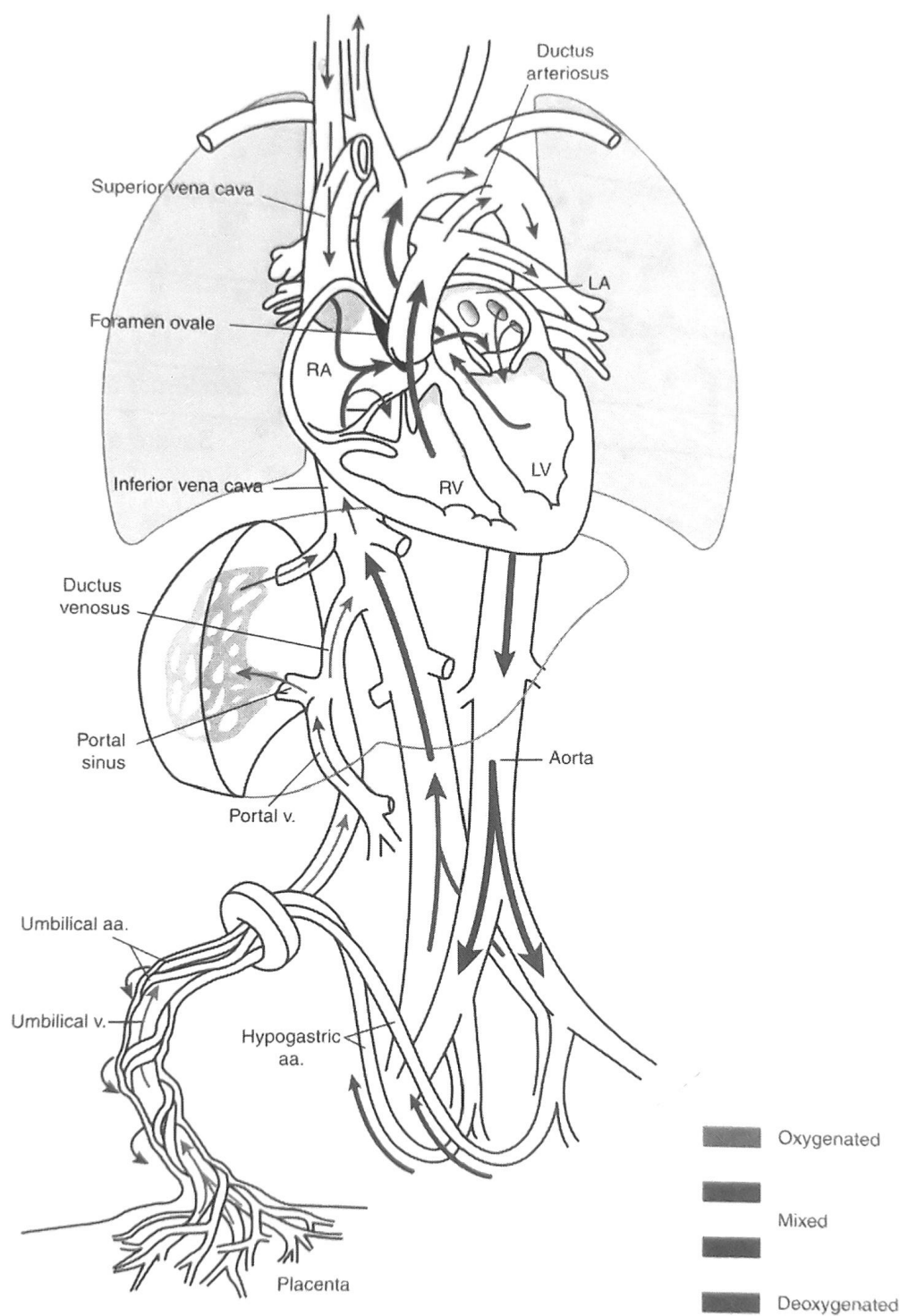


تصویر ۸-۷. تکثیر و مهاجرت عصبی در هفته‌های ۲۰ تا ۲۴ کامل می‌شود. طی نیمه دوم بارداری، رویدادهای مربوط به ساخته شدن همگام با شکل‌گیری و تکثیر چین‌های مغزی و تمایز و مهاجرت اجزای سلولی ادامه می‌یابند. سنین تخمینی بارداری ذکر شده‌اند. (A) ۲۰ هفته (B) ۳۵ هفته (C) ۴۰ هفته.

ستون فقرات با تأخیر انجام می‌شود. استخوان‌سازی تمام ساکروم در هفته ۲۱ با سونوگرافی قابل مشاهده است (فصل ۱۰). تا هفته ۲۴، طناب نخاعی به S₁ می‌رسد؛ طول این طناب در زمان تولد به L₃ و در بالغین، به حد L₁ می‌رسد. میلینه‌شدن طناب نخاعی، از اواسط بارداری آغاز شده و در طی یک سال اول زندگی ادامه می‌یابد. عملکرد سیناپسی در هفته هشتم به قدری تکامل یافته است که می‌توان فلکسیون گردن و تنه را مشاهده نمود (Temiras, ۱۹۶۸). در طی سه ماهه سوم، هماهنگی عملکرد عضلانی و عصبی به سرعت پیشرفت می‌نماید.

■ سیستم قلبی عروقی

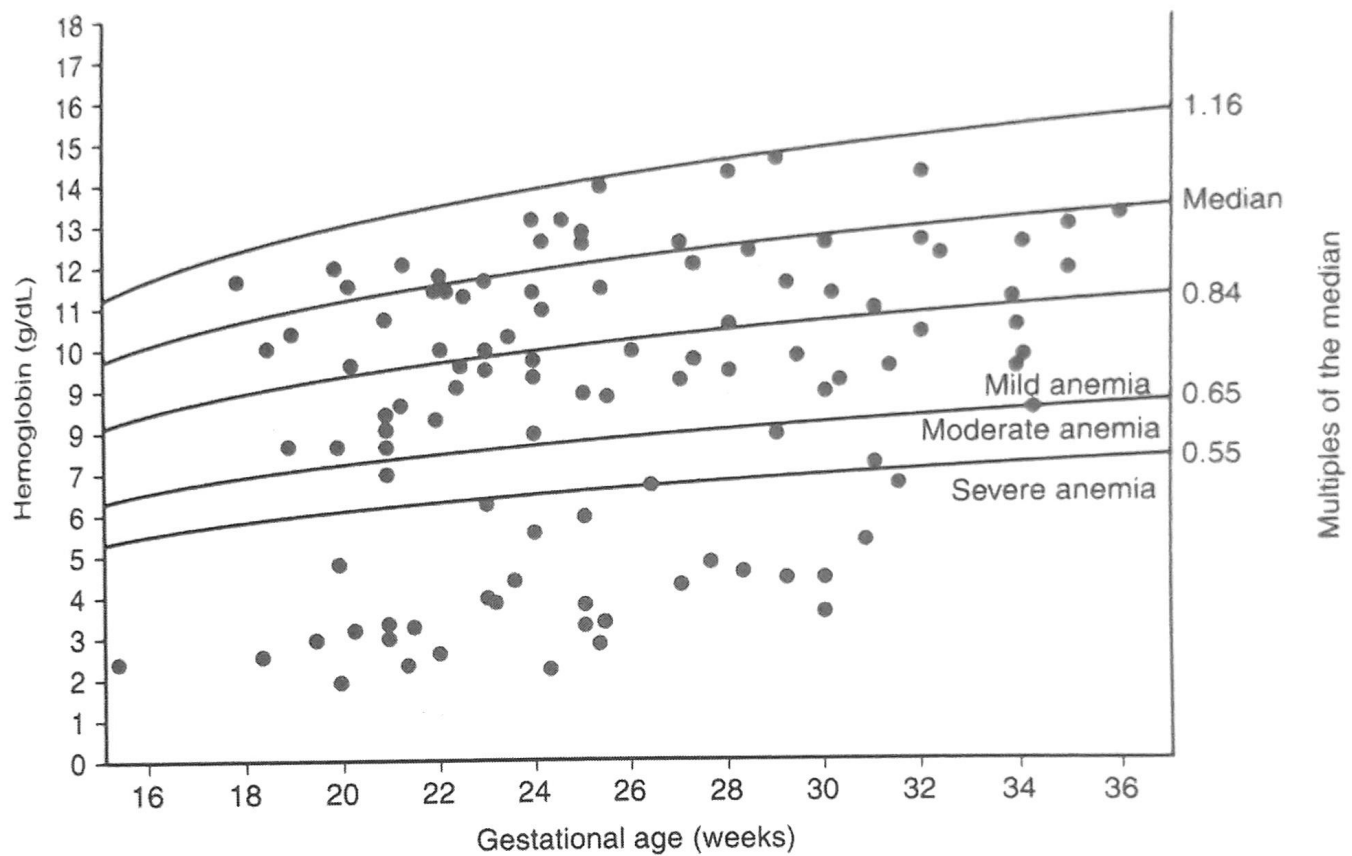
جنین‌شناسی قلب پیچیده است. در مراحل ابتدایی تشکیل قلب صدها ژن و فاکتور مولکولی در مورفوزنز قلب نقش دارند. به طور خلاصه لوله مستقیم قلبی در روز ۲۳ طی یک توالی مورفونیک پیچیده تشکیل می‌شود که طی این توالی هر بخش در زمان خاصی ایجاد می‌شود. سپس لوله به صورت لوپ در می‌آید و حفره‌های قلب به هم متصل شده و دیواره‌ها تشکیل می‌شوند (Manner, ۲۰۰۹). درچه‌ها تشکیل می‌شوند و قوی آنورت به



تصویر ۷-۹. ماهیت پیچیده گردش خون جنینی آشکار است. میزان اکسیژناسیون خون در عروق مختلف تفاوت چشمگیری با دوره پس از نوزادی دارد. aa = شریان‌ها؛ LA = دهلیز چپ؛ IV = بطن چپ؛ RA = دهلیز راست؛ RV = بطن راست؛ V ورید.

و مجرای ورودی، از طریق فورامن اوال به قلب چپ هدایت می‌کند تا به قلب و مغز رفته و خونرسانی کند (Duwy, ۱۹۶۲). پس از اکسیژن رسانی این ارگان‌ها خون با اکسیژن کم از طریق وناکاواای فوقانی به دهلیز راست برمی‌گردد.

بالا تمایل به جریان یافتن در قسمت داخلی IVC دارد در حالی که خون با اکسیژن پایین در سمت جانبی IVC جریان می‌یابد. زمانی که خون به دهلیز راست وارد می‌شود، ساختاری که در بخش فوقانی دیواره بین دهلیزی قرار گرفت است - *Crista dividers* - خون با اکسیژن بالا از قسمت مدیال (داخلی) IVC



تصویر ۷-۱۰. ارتباط بین هموگلوبین جنینی و سن حاملگی. نقاط آبی نشانگر جنین با هیدروپس می‌باشد.

شناخت می‌شود. به‌طور مشابه، استیوم سینوس کرونری در سمت بالای دریچه سه‌لته قرار دارد تا خون کم اکسیژن از قلب نیز به بطن راست هدایت شود. در نتیجه خون در جریان قلبی راست ۲۰-۱۵٪ کمتر از خون در جریان قلبی چپ اکسیژن دارد. تقریباً ۹۰٪ خون بطن راست از طریق مجرای شریانی به

خون کم اکسیژن در مجاورت دیواره جانبی IVC حرکت می‌کند و وارد دهلیز راست می‌شود و از طریق دریچه سه‌لته به بطن راست هدایت می‌شود. SVC از پایین و جلو وارد دهلیز راست می‌شود تا اطمینان حاصل شود که خون کم اکسیژن که از مغز و بخش فوقانی آمده نیز مستقیماً به درون بطن راست

شدت خونریزی مادری جنینی اهمیت دارد که در فصل ۱۵ بحث شده است.

■ خون سازی

در یک رویان بسیار ابتدایی، خون سازی را می توان ابتدا در کیسه زرده مشاهده نمود. محل اصلی بعدی کبد، و محل نهایی آن طحال و مغز استخوان می باشد. سلول های میلوئید و اریترئوئید هر دو به صورت مداوم توسط اجدادی که از سلول های بنیادین خون ساز هستند تشکیل می شوند (Heining, ۲۰۱۵; ۲۰۱۳, Golub). اولین اریتروسیت های آزاد شده به درون گردش خون جنینی، هسته دار و ماکروسیطیک هستند. حجم متوسط سلولی در رویان، حداقل ۱۸۰ fL (فمتولتر) است و در زمان ترم به طور طبیعی به ۱۰۵-۱۱۵ fL کاهش می یابد. اریتروسیت های جنین های آنوپلوئید (aneuploid) عموماً این دوره بلوغ را نمی گذرانند و دارای حجم متوسط سلولی بالا و به طور میانگین ۱۳۰ fL باقی می ماندند (Sipes, ۱۹۹۱). با پیشرفت تکامل جنینی، اریتروسیت های در گردش بیشتر و بیشتر به سمت کوچک شدن و عدم وجود هسته پیش می روند. با افزایش رشد جنین، نه تنها حجم خون در گردش خون جنینی - جفتی عمومی افزایش می یابد، بلکه غلظت هموگلوبین نیز بالا می رود. همانطور که در تصویر ۷-۱۰ نشان داده شده است، محتوای هموگلوبین خون جنین در بارداری بالا می رود.

اریتروسیت های جنینی به دلیل اندازه بزرگ خود، طول عمر کوتاهی دارند که تا زمان ترم به تدریج تا حدود ۹۰ روز افزایش می یابد (Pearson, ۱۹۶۶). در نتیجه، تولید RBC افزایش می یابد. رتیکولوسیت ها در ابتدا میزان بالایی دارند، ولی در زمان ترم به ۴ تا ۵٪ از کل سلول ها کاهش می یابند. اریتروسیت های جنینی، از لحاظ ساختاری و متابولیکی با اریتروسیت های بالغین تفاوت دارند (Baron, ۲۰۱۲). اریتروسیت های جنینی قابلیت تغییر شکل بیشتری دارند، که موجب جبران ویسکوزیته بالای آنها می شود و حاوی آنزیم های مختلفی هستند که فعالیت های کاملاً متفاوتی را بر عهده دارند.

اریتروپوئز عموماً توسط اریتروپوئتین ساخته شده توسط جنین کنترل می شود. چون اریتروپوئتین مادری از جفت نمی گذرد، تولید هورمون جنینی تحت تأثیر تستوسترون،

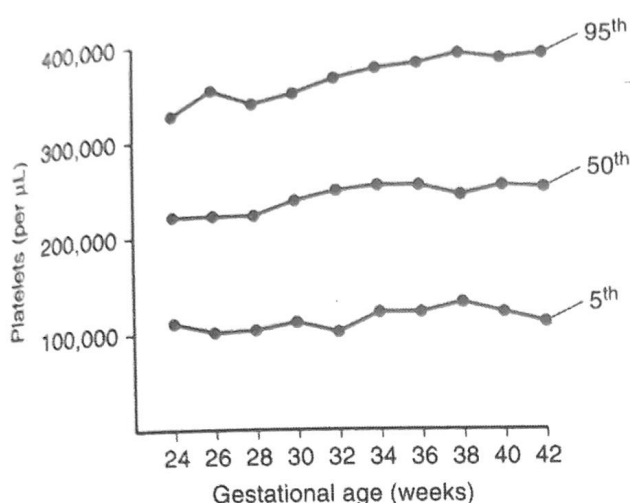
فوس آنوتر شانت می شود. مقاومت عروقی بالا در عروق ریوی و مقاومت پایین در مجرای شریانی و عروق نافی - جفتی باعث می شود فقط ۸٪ خون بطن راست به سمت عروق ریوی برود (Fineman, ۲۰۱۴). بنابراین ۱/۳ خونی که از مجرای شریانی عبور می کند به بدن می رسد. مابقی خون خروجی بطن راست از طریق شریان های هیپوگاستریک به جفت برمی گردد. این دو شریان (هیپوگاستریک) در سطح مثانه از دیواره شکم گذشته به حلقه ناف، بندناف و شریان های ناف می رسد. در جفت، خون اکسیژن و مواد مغذی برداشت می کند و به ورید ناف باز می گردد.

تغییرات گردش خون در زمان تولد

پس از تولد، عروق نافی، مجرای شریانی، سوراخ بیضی و مجرای وریدی همگی به طور طبیعی بسته شده و یا از بین می روند. با بسته شدن عملکردی مجرای شریانی و اتساع ریه ها، خونی که از بطن راست خارج می شود، قبل از برگشت به سمت چپ قلب به طور ترجیحی وارد عروق ریوی می شود تا اکسیژن دار شود (Hillman, ۲۰۱۲). تقریباً به صورت ناگهانی، بطن ها که در طی زندگی جنینی به شکل موازی منقبض می شدند، شروع به انقباضات مؤثر به صورت سری می نمایند. بخش های پایینی شریان های هیپوگاستریک، ظرف ۳ تا ۴ روز پس از تولد دچار آتروفی و انسداد می شوند. این شریان ها تبدیل به لیگامان های ناف می شوند، در حالی که باقیمانده داخل شکمی ورید ناف، تبدیل به رباط گرد^۱ می گردد. مجرای وریدی ظرف ۱۰ تا ۹۶ ساعت پس از تولد جمع شده و از لحاظ آناتومیک ۲ تا ۳ هفته بعد بسته می شود؛ این امر موجب تشکیل رباط وریدی^۲ می گردد (Fineman, ۲۰۱۴).

✓ حجم خون جفتی - جنینی

ارزیابی دقیقی بر روی حجم خون جنینی - جفتی در انسان انجام نشده است. هر چند، Usher و همکاران (۱۹۶۳) حجم خون را در نوزادان ترم طبیعی درست پس از تولد اندازه گرفتند و میزان متوسط ۷۸ mL/kg را، در شرایطی که بند ناف فوراً کلامپ شده بود، گزارش نمودند. Gruenwald (۱۹۶۷) حجم خون با منشأ جنینی موجود در جفت را پس از کلامپ سریع بند ناف، به طور متوسط ۴۵ mL به ازای هر کیلوگرم وزن جنین محاسبه نمود. بنابراین، حجم خون جنینی - جفتی در زمان ترم، حدود ۱۲۵ mL به ازای هر کیلوگرم وزن جنین می باشد. این مورد در ارزیابی



تصویر ۷-۱۱. شمارش پلاکت‌ها با توجه به سن حاملگی. از روز اول زندگی. صدک‌های میانگین ۵ و ۹۵ نشان داده شده‌اند.

استروژن، پروستاگلاندین‌ها، هورمون تیروئید و لیپوپروتئین‌ها قرار دارد (Stockman, ۱۹۹۲). سطوح سرمی اریتروپویتین و همچنین تعداد اریتروسیت‌های پاسخ دهنده به آن، با افزایش بلوغ جنین بالا می‌رود. محل حقیقی تولید اریتروپویتین مورد بحث است، با این حال به نظر می‌رسد که تا شروع تولید کلیوی آن، کبد جنین منبع اصلی تولید این هورمون باشد. ارتباط نزدیکی بین غلظت اریتروپویتین در مایع آمنیونی و غلظت آن در خون وریدی بند ناف (برداشته شده توسط کوردوستنز) وجود دارد. پس از تولد، به طور طبیعی ممکن است اریتروپویتین تا ۳ ماه قابل ردیابی نباشد.

به طور متضاد، تولید پلاکت در میانه‌ی حاملگی به حد ثابتی می‌رسد، گرچه تغییراتی در طی حاملگی وجود دارد (تصویر ۷-۱۱). شمار پلاکت‌های جنینی و نوزادی، موضوع بحث متفاوتی است که در فصل ۱۵ توضیح داده شده است.

هموگلوبین جنینی

این پروتئین تترامری دو رونوشت از دو زنجیره پپتیدی است. نوع زنجیره‌ها، تعیین کننده نوع هموگلوبین تولید شده است. زنجیره‌های α و β هموگلوبین A را که یک هموگلوبین طبیعی در بالغین است، می‌سازند. در طی زندگی رویانی و جنینی، انواع مختلفی از پیش‌سازهای زنجیره α و β تولید می‌شوند که این امر موجب تولید هموگلوبین‌های مختلف و متعدد رویانی می‌گردد. ژن‌های زنجیره نوع β روی کروموزوم ۱۱ و ژن‌های زنجیره نوع α روی کروموزوم ۱۶ قرار دارند. هر کدام از این ژن‌ها در حین زندگی جنینی فعال و غیرفعال می‌شوند. تا اینکه ژن‌های α و β که تولید هموگلوبین A را هدایت می‌کند به طور دائمی فعال شوند.

زمان‌بندی تولید هر یک از این هموگلوبین‌های اولیه، مطابق با تغییرات روی داده در محل تولید هموگلوبین صورت می‌گیرد. خون جنینی در ابتدا در کیسه زرده تولید می‌شود، که هموگلوبین‌های Gower ۱ و Gower ۲، مطابق با تغییرات روی داده در محل تولید هموگلوبین، در آن ساخته می‌شوند. اریتروسیت‌سازی سپس به کبد منتقل می‌شود، جایی که هموگلوبین F تولید می‌شود. زمانی که خون‌سازی در نهایت به مغز استخوان منتقل می‌شود، هموگلوبین طبیعی A در RBC‌های جنینی ظاهر شده و مقدار آن به تدریج با افزایش بلوغ جنینی، بالا می‌رود (Patakyas, ۱۹۷۲).

نوع نهایی و بالغ زنجیره آلفا منحصراً از هفته ۶ به بعد تولید می‌شود و پس از این زمان، دیگر هیچ نوع عملکردی دیگری به جای آن تولید نمی‌شود. در صورتی که جهش یا حذف در ژن آلفا روی دهد، هیچ زنجیره آلفای دیگری وجود ندارد که بتواند به جای آن در تشکیل هموگلوبین عملکردی مشارکت کند. در مقابل، حداقل دو نوع از زنجیره بتا (دلتا و گاما)، تولید خود را در طی زندگی جنینی و پس از آن حفظ می‌نمایند. در صورت جهش یا حذف شدن ژن بتا، تولید این دو جایگزین زنجیره بتا اغلب ادامه می‌یابد؛ این امر منجر به تولید هموگلوبین A₂ یا F می‌شود که جانشینی برای هموگلوبین غیر طبیعی یا غایب به شمار می‌روند. ژن‌ها در اثر متیلاسیون ناحیه کنترل، خاموش می‌شوند که این روند در فصل ۱۳ توصیف شده است. در برخی شرایط، متیلاسیون روی نمی‌دهد و در نوزادان مادران دیابتی، ممکن است هموگلوبین F در اثر کاهش متیلاسیون ژن گاما همچنان پایدار بماند (Perrine, ۱۹۸۸). در کم‌خونی سلول داسی‌شکل، ژن گاما همچنان بدون متیلاسیون باقی می‌ماند و تولید مقادیر فراوانی از هموگلوبین جنینی ادامه می‌یابد (فصل ۵۶). افزایش میزان هموگلوبین F، با علایم کمتری از بیماری سلول داسی همراه است و تغییرات دارویی این مقادیر به کمک داروهای القاءکننده هموگلوبین F، روشی برای درمان بیماری محسوب می‌شود.

فیبرینوژن جنینی که از هفته ۵ ظاهر می‌شود، دارای همان ترکیب آمینواسیدی مربوط به فیبرینوژن بالغین است، ولی خصوصیات متفاوتی دارد (Klagsbrun, ۱۹۸۸). این فیبرینوژن، لخته‌ای با قابلیت فشرده‌گی کمتر می‌سازد و مونومر فیبرینی آن به میزان کمتر تجمع می‌یابد (Heimark, ۱۹۸۸). میزان فیبرینوژن در زمان تولد در مقایسه با بالغین غیر باردار، تا حدی پایین‌تر است. اگرچه میزان فعالیت این پروتئین از فیبرینوژن بالغین بیشتر است (Ignjatovic, ۲۰۱۱).

میزان فاکتور XIII (فاکتور ثابت کننده فیبرین) عملکردی در پلاسما، در مقایسه با بالغین کاهش قابل توجهی یافته است (Henriksson, ۱۹۷۴). Nielsen (۱۹۶۹) سطوح پایین پلاسمینوژن و فعالیت فیبرینولیتیک تا حدی افزایش یافته را، در پلاسمای بند ناف در مقایسه با پلاسمای مادری نشان داد. تعداد پلاکت در خون بند ناف در محدوده طبیعی مربوط به بالغین غیر باردار قرار دارد (تصویر ۱۱-۷ را ببینید).

به نظر می‌رسد که به رغم کاهش نسبی عوامل پیش انعقادی، جنین در مقابل خونریزی محافظت می‌شود و خونریزی جنینی، رویدادی نادر است. حتی پس از انجام اعمال تهاجمی بر روی جنین مانند کوردوسنتز، خونریزی بیش از حد روی نمی‌دهد. Ney و همکاران (۱۹۸۹) نشان دادند که ترومبوپلاستین‌های مایع آمنیونی و برخی عوامل موجود در ژله وارتن، جهت تسهیل انعقاد در محل ورود سوزن به بند ناف با یکدیگر مشارکت دارند. انواعی از (ترومبوفیلی‌ها) ممکن است موجب ترومبوز و عوارض بارداری در بالغین شوند (فصل ۵۲). در صورتی که جنین یکی از این جهش‌ها را به ارث ببرد، ممکن است ترومبوز و انفارکت در جفت و اندام‌های جنینی روی دهد. این مسئله معمولاً در وراثت هموزیگوتی دیده می‌شود. یک مثال آن جهش هموزیگوت پروتئین C است که سبب پورپورای فولمینانت می‌شود.

پروتئین‌های پلاسمایی

آنزیم‌های کبدی و سایر پروتئین‌های پلاسمایی، توسط جنین تولید می‌شوند و میزان آنها ربطی به سطوح مادری ندارد (Weiner, ۱۹۹۲). غلظت پروتئین‌های پلاسما، آلبومین، لاکتیک دهیدروژناز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، گاما - گلوتامیل ترانس پپتیداز، و آلانین ترانسفراز همگی به تدریج در طی بارداری افزایش می‌یابند، در حالی که میزان پره‌آلبومین با پیشرفت

تفاوتی عملکردی بین هموگلوبین‌های A و F وجود دارد. در هر فشار دلخواه اکسیژن و در pH یکسان، اریتروسیت‌های جنینی که عمدتاً حاوی هموگلوبین F هستند، بیشتر از اریتروسیت‌هایی که تقریباً فقط هموگلوبین A دارند، به اکسیژن متصل می‌شوند (تصویر ۲-۴۷). این امر به آن دلیل است که هموگلوبین A نسبت به نوع F، با تمایل بیشتری به ۲ و ۳ دی فسفولیگسرات (2,3-DPG) متصل می‌شود و این امر تمایل هموگلوبین A را برای اتصال به اکسیژن کاهش می‌دهد. تمایل بیشتر اریتروسیت‌های جنینی برای اتصال به اکسیژن، ناشی از غلظت 2,3-DPG در مقایسه با اریتروسیت‌های مادری می‌باشد، که در آنها میزان 2,3-DPG در طی بارداری افزایش می‌یابد.

میزان هموگلوبین F در اریتروسیت‌های جنینی، در هفته‌های آخر بارداری تا حدی کاهش می‌یابد. در زمان ترم، به طور طبیعی حدود $\frac{3}{4}$ از هموگلوبین کلی را هموگلوبین F تشکیل می‌دهد. در ۶ تا ۱۲ ماه اول زندگی، نسبت هموگلوبین F کاهش می‌یابد تا در نهایت به میزان اندک موجود در اریتروسیت‌های بالغین برسد.

فاکتورهای انعقادی

پروتئین‌های هموستاتیک مختلف، به استثنای فیبرینوژن، هیچ نوع خاص رویانی ندارند. جنین در حدود هفته ۱۲ شروع به تولید پروتئین‌های طبیعی، پیش انعقادی، فیبرینولیتیک و ضد انعقادی از نوع بالغین (البته به میزان بسیار کمتر) می‌نماید. به رغم سطوح بالاتر این پروتئین‌ها در خون مادری، آنها از جفت نمی‌گذرند؛ بنابراین غلظت فاکتورهای انعقادی مختلف در زمان تولد، به میزان قابل توجهی کمتر از سطوح آنها در هفته‌های بعدی زندگی می‌باشد (Corrigan, ۱۹۹۲). در نوزادان طبیعی، میزان فاکتورهای II, VII, IX, X, XI, پروتئین S، پروتئین C، انتی‌ترومبین و پلاسمینوژن همگی حدود ۵۰٪ کمتر از سطح بالغین است. در مقابل میزان فاکتورهای V, VIII, XIII و فیبرینوژن به سطوح بالغین نزدیکتر است (Saracco, ۲۰۰۹). بدون درمان پروفیلاکسیک، معمولاً فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K در طی چند روز اول پس از تولد باز هم کاهش می‌یابند. این کاهش در شیرخوارانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند شدیدتر بوده، و ممکن است موجب خونریزی در نوزاد شود (فصل ۳۳).

بارداری گاهش می‌یابد (Fryer, ۱۹۹۳). در زمان تولد، میزان متوسط پروتئین‌های کلی و آلبومین پلاسما در خون جنینی، شبیه سطوح مادری آنها می‌باشد. این مهم است چرا که آلبومین به بیلی روبین غیر کونجوگه متصل می‌شود تا از کریکتروس در نوزاد جلوگیری کند (فصل ۳۳).

■ سیستم تنفسی

بلوغ ریوی و شناسایی شاخص‌های بیوشیمیایی مربوط به بلوغ عملکردی ریه جنین، پیشگویی‌کننده مهم نتایج زودرس نوزادی می‌باشد. عدم بلوغ ظاهری یا عملکردی ریه جنین در زمان تولد منجر به بروز سندرم دیسترس تنفسی می‌شود. وجود «مواد فعال سطحی» یا سورفاکتانت به میزان کافی در مایع آمنیونی، دلالت بر بلوغ ریوی جنین دارد. هرچند همانگونه که Liggins (۱۹۹۴) اشاره می‌کند، بلوغ ساختاری و ظاهری ریه جنین نیز جهت عملکرد ریوی صحیح، اهمیتی فوق‌العاده دارد.

بلوغ آناتومیک

به نظر می‌رسد که محدودیت‌های قدرت بقاء، توسط روند عادی رشد ریوی تعیین می‌شوند. همانند شاخه‌دارشدن یک درخت، تکامل ریوی مطابق با نوعی زمان‌بندی از پیش تعیین شده ادامه می‌یابد که نمی‌توان آن را با درمان‌های قبل یا پس از تولد تسریع نمود. همانگونه که Moore (۲۰۰۰) توصیف نموده، چهار مرحله اساسی در تکامل ریوی وجود دارند:

۱. در طی مرحله غده‌ای کاذب (pseudoglandular stage) که شامل رشد درخت برونشی داخل سگمانی در هفته‌های ۵ تا ۱۷ می‌باشد، ریه در زیر میکروسکوپ ظاهری شبیه به یک غده دارد.
۲. پس از این دوره، مرحله کانالیکولی از هفته ۱۶ تا ۲۵ ادامه دارد که در آن صفحات غضروفی برونشی به سمت محیط گسترش می‌یابند. هر برونشیول انتهایی، به تعداد فراوانی برونشیول تنفسی ختم می‌شود که هر یک به نوبه خود به مجاری ساکولر متعددی تقسیم می‌گردند.
۳. سپس، مرحله کیسه انتهایی (terminal sac stage) است که بعد از هفته ۲۵ آغاز می‌شود و در طی آن آلوئول‌ها تنفسی، تعدادی آلوئول ریوی ابتدایی به وجود می‌آورند که کیسه انتهایی نامیده می‌شوند. در همین زمان، نوعی ماتریکس

خارج سلولی از بخش فوقانی تا تحتانی سگمان‌های ریوی گسترش یافته و تا زمان ترم باقی می‌ماند.

۴. در نهایت، مرحله آلوئولی در طی دوره دیررس جنینی آغاز شده و تا بچگی ادامه پیدا می‌کند. همچنین شبکه مویرگی وسیعی ایجاد شده، سیستم لنفاوی شکل می‌گیرد و سلول‌های نوع II شروع به تولید سورفاکتانت می‌نمایند. در زمان تولد، تنها حدود ۱۵٪ از تعداد آلوئول‌های بالغین در نوزاد وجود دارند؛ لذا ریه به رشد خود ادامه داده، آلوئول‌های بیشتری می‌سازد و این امر را تا حدود ۸ سالگی ادامه می‌دهد.

آسیب‌های مختلفی می‌توانند این روند را مختل سازند، که زمان این آسیب‌ها تعیین‌کننده نتیجه حاصل می‌باشد. به عنوان مثال در آژنزی کلیوی، هیچ مایع آمنیونی از زمان شروع رشد ریه وجود ندارد و لذا اختلالات عمده‌ای در هر یک از این چهار مرحله رخ می‌دهند. جنینی که دچار پارگی پرده‌ها قبل از هفته ۲۰ و در نتیجه الیگوهیدرآمنیوس شده است، معمولاً شاخه‌دارشدن طبیعی برونش‌ها و تکامل طبیعی غضروف‌ها را نشان می‌دهد، ولی آلوئول‌های ناری دارد. پارگی پرده‌ها پس از هفته ۲۴، در طولانی‌مدت تأثیر اندکی بر ساختارهای ریوی دارد. در مثالی دیگر، فاکتورهای رشدی مختلف در جنین مبتلا به فتق دیافراگم به صورت غیرطبیعی هستند (Candilira, ۲۰۱۵). نهایتاً، ویتامین D از جنبه‌های مختلف برای رشد و تکامل ریه ضروری است (Hart, ۲۰۱۵; Lykkedegn, ۲۰۱۵).

سورفاکتانت ریوی

پس از تولد، با اولین تنفس علی‌رغم فشاری که از طرف سطح مشترک بافت - هوا وارد می‌شود، کیسه‌های انتهایی بایستی همچنان متسع بمانند؛ سورفاکتانت، مانع از روی هم خوابیدن این کیسه‌ها می‌شود. سورفاکتانت اختصاصاً توسط پنوموسیت‌های نوع II که آلوئول‌ها را می‌پوشانند، تولید می‌شود. این سلول‌ها با اجسام چند وزیکولی خاصی که اجسام لاملار (تیغه‌ای) نام دارند، مشخص می‌شوند؛ سورفاکتانت در این اجسام ساخته می‌شود. در اواخر زندگی جنینی، زمانی که آلوئول با سطح مشترک «آب - بافت» خود مشخص می‌شود، اجسام لاملار دست نخورده از ریه‌ها ترشح شده و در طی حرکات تنفسی جنین به درون مایع آمنیونی ریخته می‌شوند. در زمان تولد، با اولین تنفس یک سطح

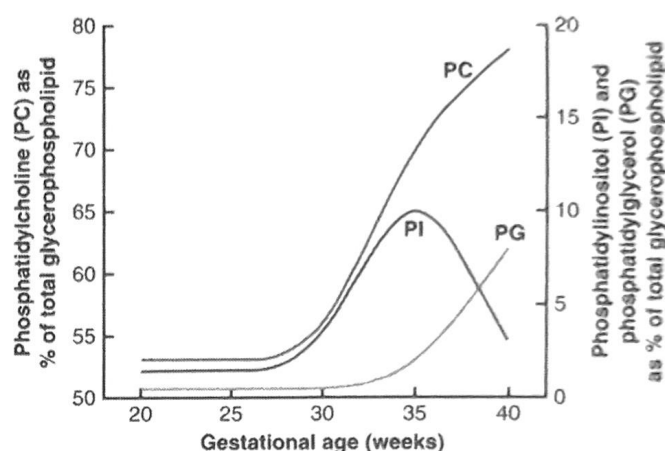
ساخت سورفاکتانت. ساخت این ماده در پنوموسیت‌های نوع II انجام می‌گیرد. آپروتئین‌ها در شبکه اندوپلاسمیک ساخته شده و گلیسروفسفولیپیدها با مشارکت اندامک‌های سلولی مختلف ساخته می‌شوند. فسفولیپید جزء اصلی کاهش دهنده فشار سطحی در سورفاکتانت به شمار می‌رود، در حالی که آپروتئین‌های موجود در سورفاکتانت موجب تسهیل تشکیل و شکل‌گیری مجدد لایه سطحی آلوئول‌ها در طی تنفس می‌شوند. آپروتئین اصلی، سورفاکتانت A (SP-A) است که یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی حدود ۲۸ تا ۳۵ هزار دالتون می‌باشد (Whitsett, ۱۹۹۲). این ماده در سلول‌های نوع II ساخته می‌شود و افزایش ساخت آن، به طور موقت به افزایش تشکیل سورفاکتانت در ریه‌های جنین در حال بلوغ بستگی دارد. بیان ژن SP-A در هفته ۲۹ قابل ردیابی است (۲۰۰۵)، (Mandelson Mc) دو ژن جداگانه بر روی کروموزوم ۱۰ قرار دارند، (SP-A1 و SP-A2) که تنظیم آنها مجزا و متفاوت است. (Cormick, ۱۹۹۴).

ظاهراً آپروتئین‌های کوچکتری مانند SP-B و SP-C، در بهبود خصوصیات مربوط به فعالیت سطحی سورفاکتانت اهمیت دارند. مثلاً حذف در ژن سورفاکتانت SP-B، به رغم تولید مقادیر انبوه سورفاکتانت، با بقای نوزاد منافات دارد (Hallman, ۲۰۱۳).

کورتیکواستروئیدها و بلوغ ریوی جنین. Liggins (۱۹۶۹) تسریع بلوغ ریوی را در برهه‌هایی که قبل از زایمان پره‌ترم تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدها قرار گرفته بودند، مشاهده نمود. از آن زمان تا به حال، محققین بسیاری بیان کرده‌اند که کورتیزول جنینی عامل محرک طبیعی جهت بلوغ ریوی بوده و ساخت سورفاکتانت را افزایش می‌دهد. احتمالاً کورتیکواستروئیدها تنها محرک افزایش تشکیل سورفاکتانت هستند. اما، هنگامی که در زمان‌های خاص و حیاتی در طی بارداری به مادران تجویز می‌شوند، موجب افزایش میزان بلوغ ریوی جنین می‌گردند. استفاد از بتامتازون و دگزامتازون قبل از تولد جهت تسریع بلوغ ریوی نوزاد و همچنین درمان جایگزینی با سورفاکتانت در نوزادان، در فصل ۳۴ بیان شده است.

تنفس

ماهیه‌های تنفسی در اوایل زندگی جنین تکامل می‌یابند و حرکات قفسه سینه جنین در هفته ۱۱ توسط روش‌های



تصویر ۷-۱۲. ارتباط بین میزان لسیتین با دی‌پالمیتول فسفاتیدیل کولین (PC)، فسفاتیدیل اینوزیتول (PI) و فسفاتیدیل گلیسرول (PG) در مایع آمنیونی در طی بارداری.

مشترک «هوا - بافت» در آلوئول‌های ریوی ایجاد می‌شود. سورفاکتانت از اجسام لاملار آزاد شده و پخش می‌شود تا آلوئول‌ها را پوشانده و مانع از روی هم خوابیدن آنها در طی بازدم شود. بنابراین، توانایی ریه‌های جنین جهت تولید سورفاکتانت است که بلوغ ریوی جنین را تعیین می‌کند.

ترکیب سورفاکتانت. Gluck (۱۹۷۲) و Hallman و همکاران (۱۹۷۶) دریافتند که حدود ۹۰ درصد از وزن خشک سورفاکتانت

- ۱- را چربی به‌خصوص گلیسروفسفولیپیدها تشکیل می‌دهد. ۱۰
- ۲- درصد بقیه را پروتئین‌ها تشکیل می‌دهند. حدود ۸۰ درصد از گلیسروفسفولیپیدها را فسفاتیدیل کولین‌ها (لیستین‌ها) تشکیل می‌دهند. جزء فعال اصلی در سورفاکتانت، یک لسیتین ویژه به نام DPPC (دی‌پالمیتول فسفاتیدیل کولین) است که حدود ۵۰٪ از آن را تشکیل می‌دهد. فسفاتیدیل گلیسرول (PG)، حدود ۸ تا ۱۵٪ از آن را تشکیل می‌دهد. نقش حقیقی آن مشخص نیست، زیرا نوزدان فاقد فسفاتیدیل گلیسرول، معمولاً مشکلی ندارند. جزء اصلی دیگر فسفاتیدیل اینوزیتول (PI) نام دارد. مشارکت نسبی هر یک از این اجزاء در تصویر ۷-۱۲ نشان داده شده است.

سونوگرافیک قابل تشخیص می‌باشد (۲۰۱۴، Koos). از آغاز ماه چهارم، جنین می‌تواند حرکات تنفسی مؤثری انجام دهد که قدرت داخل و خارج نمودن مایع آمنیونی به سیستم تنفسی را دارا باشد. بعضی وقایع خارج رحمی بر تنفس جنین اثر می‌گذارند مثلاً ورزش کردن مادر آن را تحریک می‌کند (۲۰۱۶، Sussman).

■ سیستم گوارشی

بعد از تشکیل رویانی آن از کیسه زده به‌عنوان روده اولیه، سیستم گوارش روده‌ها و ضمائم مختلف آن را تشکیل می‌دهد. foregut به حلق، سیستم تنفسی تحتانی، مری، معده، قسمت فوقانی دوازدهه، کبد، پانکراس و درخت صفراوی تبدیل می‌شود. Midgut، قسمت تحتانی دوازدهه، ژژنوم، ایلئوم، سکوم، آپاندیس و کولون راست را تشکیل می‌دهد. hindgut نیز کولون چپ، رکتوم و بخش فوقانی کانال آنال را می‌سازد. ناهنجاری‌های متعدد در این ساختمان‌ها به دنبال چرخش، تثبیت و تقسیم‌بندی نامناسب این قسمت‌ها رخ می‌دهد.

بلغ در ۱۰ تا ۱۲ هفتگی آغاز می‌شود و با توانایی روده کوچک جهت انجام پریستالتیسم و انتقال فعال گلکز، همزمان است (Koldovsky، ۱۹۵۶). نوزادانی که پیش از موعد متولد می‌شوند، مشکلات بلغ دارند چراکه حرکات دستگاه گوارش در آنها بلوغ پیدا نکرده است (۲۰۱۴، Singendonk). بخش اعظم آب موجود در مایع بلعیده شده، جذب می‌شود و مواد جذب نشده به انتهای کولون تحتانی رانده می‌شوند Gitlin (۱۹۷۴) نشان داد که ظاهراً در اواخر بارداری، حدود ۸۰۰ میلی‌گرم از پروتئین محلول، در هر روز توسط جنین بلعیده می‌شود. عامل محرک بلغ مشخص نیست، ولی آنالوگ عصبی جنین برای تشنگی، خالی‌شدن معده و تغییر در ترکیب مایع آمنیونی را می‌توان از علل بالقوه آن دانست (Boyle، ۱۹۹۲). جوانه‌های چشایی جنین ممکن است در این امر نقش داشته باشند، زیرا تزریق ساخارین به درون مایع آمنیونی موجب افزایش بلغ می‌گردد، در حالی که تزریق یک ماده شیمیایی مضر موجب مهار آن می‌شود (Liley، ۱۹۷۲).

به نظر می‌رسد که بلغ جنین در اوایل بارداری تأثیر اندکی بر حجم مایع آمنیونی داشته باشد، زیرا مقدار مایع بلعیده شده در مقایسه با حجم کلی اندک می‌باشد. جنین‌های ترم، بین ۲۰۰ تا ۷۶۰ سی‌سی مایع در روز می‌بلعند؛ این میزان، قابل مقایسه با مقادیر مشاهده شده در نوزادان می‌باشد (Pritchard، ۱۹۶۶). با

این حال، به نظر می‌رسد که در زمان ترم حجم مایع آمنیونی اساساً توسط بلع جنینی تنظیم شود، زیرا در صورت مهار این روند، هیدرآمیونیوس به طور شایع روی می‌دهد (فصل ۱۱).

اسید هیدروکلریک و برخی آنزیم‌های هضمی به مقادیر بسیار اندک در معده و روده کوچک جنین ابتدایی یافت می‌شوند. فاکتور داخلی در هفته ۱۱ و پسینوزن در هفته ۱۶ قابل ردیابی هستند. نوزاد پره‌ترم، بسته به سن بارداری که در آن متولد شده است، ممکن است مبتلا به کمبود گذاری این آنزیم‌ها باشد (Lebenthal، ۱۹۸۳).

به نظر می‌رسد که خالی شدن معده عمدتاً توسط حجم تحریک می‌شود. حرکت مایع آمنیونی در داخل سیستم گوارشی، ممکن است رشد و تکامل مجرای گوارشی را تحریک نموده البته سایر عوامل تنظیمی نیز ممکن است دخیل باشند، زیرا در جنین‌های آنسفال که در آنها بلغ محدود شده است، اغلب حجم مایع آمنیونی طبیعی بوده و سیستم گوارشی ظاهری سالم دارد.

مکونیوم

محتویات روده جنین از ترشحات مختلفی مانند گلیسروفسفولیپیدهای حاصل از ریه، سلول‌های پوسته‌ریزی کرده جنینی، لانوگو، موی سر و ورنیکس تشکیل شده‌اند. همچنین، بقایای هضم نشده مایع آمنیونی بلعیده شده نیز در آن یافت می‌شوند. پیگمان‌ها صفراوی به ویژه بیلی‌وردین، موجب ایجاد ظاهر تیره و سیاه مایل به سبز آن می‌شوند. دفع مکونیوم ممکن است ناشی از پریستالتیسم طبیعی روده در جنین رسیده باشد و یا در اثر تحریک واگی روی دهد. این حالت همچنین ممکن است در اثر تحریک آزادسازی آرژینین وازوپرسین (AVP) از غده هیپوفیز جنین بر اثر هیپوکسی ایجاد شود. AVP موجب تحریک و انقباض ماهیچه‌های صاف کولون می‌شود که در نهایت سبب دفع داخل آمنیونی می‌گردد (DeVane، ۱۹۸۲؛ Rosenfeld، ۱۹۸۵). مکونیوم برای دستگاه تنفس سمی است و استنشاق آن می‌تواند منجر به سندرم آسپیراسیون مکونیوم شود (فصل ۳۳).

کبد

دیورتیکولوم کبدی رشد بیش از اندازه لایه پوشاننده اندودرمی foregut می‌باشد. طناب‌های کبدی اپی‌تلیال و سلول‌های ابتدایی به پارانشیم کبدی تمایز پیدا می‌کنند. میزان آنزیم‌های کبدی جنین با افزایش سن بارداری، بالا می‌رود ولی کبد جنین هنوز

انفوزیون L-dopa پاسخ دهند (Epstein, ۱۹۷۷). بنابراین، عدم پاسخگویی به هیپوگلیسمی، احتمالاً ناشی از نارسایی در آزادسازی گلوکاگون (و نه تولید ناکافی آن) می‌باشد. این امر با یافته‌های مربوط به بیان تکاملی ژن‌های پانکراسی در جنین، سازگار است (Mally, ۱۹۹۴).

اغلب آنزیم‌های پانکراسی تا هفته ۱۶ وجود دارند. تریپسین، کموتریپسین، فسفولیپاز A و لیپاز در ۱۴ هفته به میزان اندک وجود دارند و با پیشرفت بارداری به تدریج افزایش می‌یابند (Werlin, ۱۹۹۲). آمیلاز در ۱۴ هفته در مایع آمنیونی شناسایی شده است (Davis, ۱۹۸۶). عملکرد اگزوکرین پانکراس جنین، ناچیز می‌باشد. ترشحاتی که از لحاظ فیزیولوژیک مهم باشد، تنها پس از تحریک توسط عوامل ترشح‌زا مانند استیل کولین (که پس از تحریک واگ به طور موضعی آزاد می‌شود) روی می‌دهد (Werlin, ۱۹۹۲). کوله‌سیستوکینین در حالت طبیعی تنها پس از بلع پروتئین آزاد می‌شود و لذا در حالت عادی در جنین یافت نمی‌شود.

■ سیستم ادراری

رشد و تکامل کلیه حاصل برهم کنش بین سلول‌های بنیادی چندتوان^۱، سلول‌های مزانشیمال تمایز نیافته و اجزاء اپی‌تلیالی هستند (Fanos, ۲۰۱۵). دو سیستم ادراری ابتدایی، یعنی پرونفرز و مزونفرز، پیش از تکامل متانفرز که کلیه‌ها را ایجاد می‌کند، پدیدار می‌شوند (فصل ۳). پرونفرز در هفته دوم دچار پسرفت می‌شود و مزونفرز در هفته ۵ ادرار تولید کرده و در هفته‌های ۱۱ تا ۱۲ تحلیل می‌رود. عدم ایجاد و یا عدم از بین رفتن این دو ساختار، ممکن است موجب تشکیل ناهنجار سیستم ادراری نهایی گردد. بین هفته‌های ۹ و ۱۲، جوانه‌حالبی و بلاستمای نفروژنیک جهت ایجاد متانفرز با یکدیگر همکاری می‌نمایند. کلیه و حالب از مزودرم بینابینی منشأ می‌گیرند. مثانه و پیشابراه از سینوس اوروژنیتال مشتق می‌شوند؛ مثانه تا حدی نیز از آلتوتئیس منشأ می‌گیرد.

تا هفته ۱۴، قوس هنله عملکردی است و بازجذب روی می‌دهد (Smith, ۱۹۹۲). ایجاد نفرون‌های جدید تا هفته ۳۶ ادامه می‌یابد. در نوزادان پره‌ترم، تشکیل آنها پس از تولد نیز ادامه می‌یابد. اگرچه کلیه‌های جنین قادر به تولید ادرار هستند، ولی

ظرفیت کمی در رابطه با سن بارداری برای تبدیل بیلی رویین غیر کونژوگ به کونژوگ دارد (Morioka, ۲۰۱۵). به دلیل نارس بودن کبد، نوزاد نارس در معرض خطر هیپر بیلی رویینی است (فصل ۳۳). از آنجایی که طول عمر اریتروسیت‌های جنینی از اریتروسیت‌های ماکروسیت طبیعی بالغین کوتاه‌تر است، بیلی رویین غیر کونژوگ به میزان نسبتاً بیشتری در جنین تولید می‌شود. بیلی رویین کونژوگ کبدی جنین میزان کمی را به خود اختصاص می‌دهند، آن‌ها به داخل روده‌ها ترشح می‌شوند و در نهایت به بیلی‌وردین اکسیده می‌شوند. بیشتر بیلی رویین غیر کونژوگ بعد از هفته ۱۲، به داخل مایع آمنیون ترشح می‌شوند و از طریق جفت انتقال می‌یابند (Bashore, ۱۹۶۹).

مهم اینجاست که انتقال جفتی بیلی رویین، روندی دوطرفه است. بنابراین، یک زن باردار مبتلا به همولیز شدید به هر علتی، مقادیر زیادی بیلی رویین غیر کونژوگ دارد که به جنین منتقل می‌شود و راحتی به مایع آمنیونی وارد می‌شود. از سوی دیگر، بیلی رویین کونژوگ به میزان چشمگیری بین مادر و جنین مبادله نمی‌گردد.

بخش اعظم کلسترول جنینی در کبد جنین تولید می‌شود. در حقیقت، بخش عمده نیاز بالای غدد آدرنال جنین به LDL، توسط ساخت آن در کبد جنین برآورده می‌شود. گلیکوژن کبدی در سه ماهه دوم به میزان پایینی در کبد جنین یافت می‌شود، ولی در حوالی ترم، افزایش قابل توجه و سریع گلیکوژن کبدی جنین موجب رسیدن میزان آن به ۲ تا ۳ برابر کبد بالغین می‌شود. پس از تولد، میزان گلیکوژن به سرعت کاهش می‌یابد.

پانکراس

این اندام از جوانه‌های پانکراسی قدامی و خلفی از اندودرم foregut منشأ می‌گیرد. تنظیم ژنی رشد و تکامل آن اخیراً مورد بررسی قرار گرفته است (Jenning, ۲۰۱۵). گرانول‌های حاوی انسولین را می‌توان در هفته‌های ۹ تا ۱۰ در پانکراس جنین انسان یافت و در هفته ۱۲، انسولین در پلاسمای جنینی قابل ردیابی است (Adam, ۱۹۶۹). پانکراس جنین با بالا بردن انسولین پلازما، به هیپرگلیسمی پاسخ می‌دهد (Obenshain, ۱۹۷۰). گلوکاگون، در هفته ۸ در پانکراس جنین شناسایی شده است. هیپوگلیسمی موجب افزایش سطوح گلوکاگون جنینی نمی‌شود ولی ۱۲ ساعت پس از تولد جنین اثری را دارد (Chez, ۱۹۷۵). اما در همین زمان، سلول‌های آلفای پانکراس جنین، می‌توانند به

بست راتکه^{۱)}، و غده هیپوفیز خلفی از اکتودرم عصبی منشأ می‌گیرد. مثل بقیه سیستم‌های اندامی، رشد و تکامل رویانی از شبکه بسیار منظم موقت و پیچیده‌ای از مولکول‌های پیامبر و عوامل رونویسی تشکیل شده است (۲۰۱۲، de Moraes؛ ۲۰۱۲، Bancalari).

لوب‌های قدامی و میانی. آدنوهیپوفیز یا هیپوفیز قدامی، به ۵ نوع سلول تمایز می‌یابد که شش هورمون پروتئینی را ترشح می‌نمایند: ۱) لاکتوتروپ‌ها، که پرولاکتین (PRL) را تولید می‌کنند؛ ۲) سوماتوتروپ‌ها، که هورمون رشد (GH) را تولید می‌کنند؛ ۳) کورتیکوتروپ‌ها، که کورتیکوتروپین (ACTH) را تولید می‌کنند؛ ۴) تیروتروپ‌ها که هورمون محرک تیروئید (TSH) را تولید می‌کنند؛ و ۵) گنادوتروپ‌ها، که هورمون لوتئینیزه کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) را تولید می‌کنند.

ACTH ابتدا در هفته هفتم بارداری در غده هیپوفیز جنین یافت می‌شود GH و LH تا ۱۳ هفته قابل تشخیص هستند. تا پایان هفته ۱۷، غده هیپوفیز جنین قادر به ساخت و ذخیره تمامی هورمون‌های هیپوفیزی می‌باشد. علاوه بر آن، غده هیپوفیز جنین به هورمون‌ها پاسخ می‌دهد و می‌تواند این هورمون‌ها را از اوایل بارداری ترشح نماید (Grumbach، ۱۹۷۴). هیپوفیز جنین بتا اندورفین ترشح می‌کند و سطح خونی بتا اندورفین و بتالیپوتروپین در بند ناف با افزایش میزان CO_2 جنین افزایش می‌یابد. (Browning، ۱۹۸۳).

لوب میانی با تکامل مناسب در غده هیپوفیز جنین وجود دارد. سلول‌های این قسمت، قبل از ترم از بین می‌روند و در غده هیپوفیز فرد بالغ وجود ندارند. محصولات ترشحات اصلی سلول‌های این لوب، شامل هورمون محرک ملانوسیت آلفا (α -MSH) و β - اندورفین می‌باشند.

نوروهیپوفیز. تا هفته‌های ۱۰ تا ۱۲ که اکسی‌توسین و آرژنین وازوپرسین (AVP) در خون قابل ردیابی هستند، نوروهیپوفیز یا هیپوفیز خلفی به خوبی تکامل یافته است. اکسی‌توسین و همچنین AVP احتمالاً در جنین موجب حفظ آب، از طریق اثر بر ریه‌ها و جفت (و نه کلیه‌ها) می‌گردند. میزان AVP در پلاسمای

توانایی آنها جهت تغلیظ و تغییر pH، حتی در جنین‌های رسیده نیز بسیار اندک است. ادرار جنین، نسبت به پلاسمای وی هیپوتون است و الکترولیت‌های ناچیزی دارد.

در مقایسه با مراحل بعدی زندگی، مقاومت عروق کلیوی در جنین بالاست و کسر فیلتراسیون در وی پایین می‌باشد (Smith، ۱۹۹۲). جریان خون جنینی و لذا تولید ادرار، توسط عواملی مانند سیستم رنین - آنژیوتانسین، سیستم عصبی سمپاتیک، پروستاگلاندین‌ها، کالیکرین (Kallikrein) و پپتید ناتریوریتیک دهلیزی کنترل می‌شود. میزان فیلتراسیون گلومرولی با پیشرفت سن بارداری افزایش یافته، و از کمتر از 0.1 mL/min در هفته ۱۲، به 0.3 mL/min در هفته ۲۰ می‌رسد. در مراحل بعدی بارداری، این میزان پس از اصلاح آن با توجه به وزن جنین، ثابت باقی می‌ماند (Smith، ۱۹۹۲). خونریزی یا هیپوکسی عموماً موجب کاهش جریان خون کلیوی، میزان فیلتراسیون گلومرولی و برون‌ده ادراری می‌شود.

حتی در جنین‌های کوچک نیز معمولاً ادرار در درون مثانه یافت می‌شود. کلیه‌های جنین تولید ادرار را در ۱۲ هفتگی آغاز می‌کنند. در هفته ۱۸، آنها ۷ تا ۱۴ سی‌سی ادرار در روز تولید می‌کنند که این میزان در زمان ترم به ۶۵۰ سی‌سی در روز، افزایش می‌یابد (Wladimiroff، ۱۹۷۴). تجویز فورسماید به مادر موجب افزایش تشکیل ادرار در جنین می‌شود، در حالی که نارسایی رحمی - جفتی، محدودیت رشد جنینی و سایر انواع اختلالات جنینی، آن را کاهش می‌دهند. انسداد پیشابراه، مثانه، حالب و یا لگنچه ممکن است به پارانشیم کلیه آسیب رسانیده و آناتومی جنین را بر هم بزند (Müller Brochut، ۲۰۱۴). وجود کلیه‌ها برای بقای درون رحم ضرورت ندارد، ولی در کنترل ترکیب و حجم مایع آمنیونی اهمیت بسیاری دارد. علاوه بر آن، ناهنجاری‌هایی که موجب آنوری مزمن می‌شوند، معمولاً با الیگوهیدرامنیوس و هیپوپلازی ریوی همراهند. ارتباطات پاتولوژیک و درمان پره‌ناتال انسداد سیستم ادراری در فصل ۱۶ مورد بحث قرار گرفته است.

■ تکامل غدد اندوکرین

غده هیپوفیز

سیستم اندوکرین جنین، مدت زیادی قبل از بلوغ سیستم عصبی مرکزی فعال می‌شود (Mulchahey، ۱۹۸۷). هیپوفیز از دو منبع متفاوت منشأ می‌گیرد. غدد هیپوفیز قدامی از اکتودرم دهانی (بن

مند ناف در مقایسه با سطوح مادری افزایش چشمگیری یافته است (Chard, ۱۹۷۱).

غده تیروئید

این غده از اندودرم بن‌بست حلقی دوم منشاء می‌گیرد. تیروئید به محل نهایی خود مهاجرت کرده و مجرای تیروگلوکوسال بسته شده را به سوراخ سکوم زبان متصل می‌کند. سیستم هیپوفیز - تیروئید در پایان سه ماهه اول عملکرد خود را آغاز می‌نماید. غده تیروئید از هفته‌های ۱۰ تا ۱۲ توانایی ساخت هورمون را پیدا می‌کند و TSH، تیروکسین و گلوبولین اتصالی به هورمون‌های تیروئیدی (TBG) از هفته ۱۱ در سرم جنینی قابل ردیابی هستند (۲۰۰۷، Bernal). جفت به طور فعال یدید را در سمت جنینی تغلیظ می‌نماید و از هفته ۱۲ تا پایان بارداری، تیروئید جنین یدید را با تمایل بیشتری نسبت به تیروئید مادر تغلیظ می‌نماید. لذا تجویز ید رادیواکتیو و یا مقادیر زیاد یدید معمولی به مادر پس از این زمان، برای جنین مضر است (فصل ۵۸). سطوح تیروکسین آزاد (T₄)، تری‌یدوتیرونین آزاد (T₃) و گلوبولین اتصالی به تیروکسین در جنین طبیعی به طور مداوم در طی بارداری افزایش می‌یابد (Ballabio, ۱۹۸۹). در هفته ۳۶، غلظت TSH جنینی بیشتر از بالغین، T₃ کلی و آزاد کمتر از بالغین و T₄ مشابه با بالغین است. این امر نشان می‌دهد که غده هیپوفیز جنین تا اواخر بارداری نسبت به اثر فیدبک حساس نمی‌باشد (Thorpe-Beeston, ۱۹۹۱).

هورمون تیروئید جنینی در تکامل تمام بافت‌های جنینی به ویژه مغز نقش دارد (Rover, ۲۰۱۴; Forhead, ۲۰۱۴). تأثیر آن در هیپرتیروئیدی مادرزادی مشخص می‌شود؛ این حالت زمانی روی می‌دهد که آنتی‌بادی محرک تیروئید مادری از جفت گذشته و تیروئید جنین را تحریک نماید تا تیروکسین ترشح کند (۲۰۱۵، Donnelley). این جنین‌ها گواترهای بزرگی مثل تصویر ۵۸-۳ پیدا می‌کنند. همچنین، این جنین‌ها دچار تاکی‌کاردی، هیپوتاسپلنومگالی، ناهنجاری‌های خونی، کرانیوسینوستوز و محدودیت رشد می‌شوند. آنها در دوران کودکی دچار اختلالات حرکتی و ادراکی، بیش‌فعالی و کاهش رشد می‌گردند (Wenstrom, ۱۹۹۰). بیماری تیروئید جنین و درمان آن در فصل ۱۶ بحث شده است. اثرات نوزادی کمبود تیروئید جنینی در فصل ۵۸ توضیح داده شده است.

جفت از طریق دیدینه‌کردن سریع T₃ و T₄ مادری و تبدیل

آنها به T₃ معکوس که یک هورمون تیروئیدی نسبتاً غیر فعال است، مانع از انتقال قابل توجه هورمون‌های تیروئیدی مادر به جنین می‌شود (Vulsma, ۱۹۸۹). البته، تعدادی از آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید زمانی که با غلظت بالایی در سرم مادر وجود داشته باشند، از جفت می‌گذرند (Pelag, ۲۰۰۲). این آنتی‌بادی‌ها شامل محرک‌های تیروئیدی طولانی اثر (LATS و LATS-protector) و ایمونوگلوبولین محرک تیروئید (TSI) می‌باشند. سابقاً اعتقاد بر این بود که رشد و تکامل طبیعی جنین به رغم هیپوتیروئیدی جنینی، نشان‌دهنده این است که وجود T₄ برای رشد جنین ضروری نمی‌باشد. هرچند در حال حاضر مشخص شده که روند طبیعی رشد در این جنین‌ها به علت مقادیر اندک T₄ مادری است که از کرتینیسم پیش از تولد در جنین‌های مبتلا به آرنزی تیروئید جلوگیری می‌کند (Vulsma, ۱۹۸۹; ۲۰۱۴، Forhead). جنین با هیپوتیروئیدی مادرزادی، به طور معمول تا بعد از تولد، علائم کرتینیسم را نشان نمی‌دهد (۲۰۱۲، Abduljabbar). به علت تجویز هورمون تیروئیدی از این موضوع جلوگیری می‌کند، تمام نوزادان از نظر بالابودن سطح TSH سرم بررسی می‌شوند (فصل ۳۲).

بلافاصله پس از تولد، تغییرات عمده‌ای در عملکرد و متابولیسم تیروئید روی می‌دهد. سردشدن محیط موجب افزایش ناگهانی و قابل توجه ترشح TSH می‌شود که در مقابل، سبب افزایش پیش‌رونده سطوح T₄ سرمی (بیشترین میزان آن ۲۴ تا ۳۶ ساعت پس از تولد مشاهده می‌شود) می‌گردد. همچنین میزان T₃ سرمی تقریباً به طور همزمان بالا می‌رود.

غدد آدرنال

این غدد از دو بافت مجزا تشکیل شده‌اند. مدولا از اکتودرم ستیغ عصبی منشاء می‌گیرد و قشر غده در جنین و بالغین هر دو از مزودرم میانی مشتق می‌شود. غده طی تکثیر سلولی مرگ‌زایی، مهاجرت سلولی، هیپرتروفی و مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) به سرعت رشد می‌کند (۲۰۱۱، Ishimots). اندازه این غدد نسبت به اندازه کلی بدن، در جنین بسیار بزرگتر از فرد بالغ می‌باشد. بخش عمده آن از بخش داخلی و یا اصطلاحاً ناحیه جنینی قشر آدرنال تشکیل شده است که پس از تولد به سرعت تحلیل می‌رود. در موارد نادر که غده هیپوفیز جنین به طور مادرزادی وجود ندارد، این ناحیه بسیار نازک بوده و یا اصلاً وجود ندارد. عملکرد غدد آدرنال جنینی در فصل ۵ به طور کامل مطرح شده است.

■ سیستم ایمنی

عقونت‌های رحمی، فرصتی را جهت بررسی برخی مکانیسم‌های مربوط به پاسخ ایمنی جنینی فراهم آورده‌اند. شواهد مربوط به کفایت ایمنی جنین، از هفته ۱۳ مشاهده شده‌اند (Kohler, ۱۹۷۳; Stabile, ۱۹۸۸). میزان متوسط اغلب اجزای کمپلمانی در خون بند ناف در زمان ترم یا حوالی آن حدود نصف میزان موجود در بالغین است (Adinolfi, ۱۹۷۷).

سلول‌های B از سلول‌های بنیادین خونساز پرتوان که به کبد مهاجرت می‌کنند تمایز می‌یابد (Muzzio, ۲۰۱۳; ۲۰۱۵; Melchers). علیرغم آن، در نبود تحریکات آنتی‌ژنی مستقیم مانند عقونت، ایمونوگلوبولین‌های موجود در جنین تقریباً تنها از IgG مادری تشکیل شده‌اند. بنابراین، آنتی‌بادی‌های موجود در نوزاد، اغلب نشانگر تجارب ایمنی مادر می‌باشند (ACOG, ۲۰۱۷). برهم کنش بین سلول‌های T مادری و جنینی در فصل ۵ با جزئیات آمده است.

ایمونوگلوبولین G

انتقال IgG مادری به جنین در حدود هفته ۱۶ آغاز شده و پس از آن افزایش می‌یابد. بخش عمده IgG، طی ۴ هفته آخر بارداری به جنین منتقل می‌شود (Gitlin, ۱۹۷۱). بنابراین، نوزادان پره‌ترم مقادیر نسبتاً کمتری از آنتی‌بادی‌های مادری را دارا می‌باشند. نوزادان به آرامی شروع به تولید IgG می‌نمایند و تا ۳ سالگی به سطوح موجود در بالغین نمی‌رسند. در برخی شرایط، انتقال IgG از مادر به جنین به جای حفاظت از وی ممکن است مضر باشد. مثالی کلاسیک در این زمینه، بیماری همولیتیک جنین و نوزاد در اثر آلوایمونیزاسیون با آنتی‌ژن Rh می‌باشد (فصل ۱۵).

ایمونوگلوبولین M و A

در بالغین، تولید IgM در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، ظرف یک هفته یا بیشتر عمدتاً با تولید IgG جایگزین می‌شود. در مقابل، IgM بسیار اندکی توسط جنین‌های طبیعی تولید می‌شود در صورت عقونت، پاسخ با IgM در جنین غلبه داشته و هفته‌ها تا ماه‌ها در نوزاد پائیدار می‌ماند. از آنجایی که IgM از مادر به جنین منتقل نمی‌شود، هر نوع IgM موجود در جنین یا نوزاد، ساخته خود وی می‌باشد. براساس (ACOG, ۲۰۱۷) سطوح IgM سرمی

در خون بند ناف در تشخیص عقونت‌های جنینی مفید است. سطوح IgM شیرخوار در حالت طبیعی در ۹ ماهگی به سطوح بالغین می‌رسد. در نوزادان مبتلا به عقونت‌های مادرزادی مانند سرخجه، CMV و یا توکسوپلاسموز، سطوح افزایش یافته IgM مشاهده می‌شوند.

ایمونوگلوبولین A بلعیده شده در کلوستروم، موجب حفاظت مخاطی بر ضد عقونت‌های روده‌ای می‌گردد. این امر همچنین توضیح می‌دهد که چرا مقادیر اندکی از IgA ترشحی جنینی در مایع آمنیونی یافت می‌شوند (Quan, ۱۹۹۹).

لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها

سیستم ایمنی، در اوایل زندگی جنینی شروع به تکامل می‌نماید. لنفوسیت‌های B در هفته ۹ در کبد ظاهر می‌شوند و در هفته ۱۲ در خون و طحال وجود دارند. لنفوسیت‌های T در حدود ۱۴ هفته‌گی شروع به ترک تیموس می‌نمایند. به رغم این مسئله، نوزاد پاسخ ناچیزی به ایمن‌سازی و به ویژه، پلی‌ساکاریدهای کپسولی باکتریال از خود نشان می‌دهد. این پاسخ ناقص، ممکن است ناشی از پاسخ ناکافی سلول‌های B نوزاد به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال باشد و یا در اثر کمبود سلول‌های T که در پاسخ به محرک‌های اختصاصی تکثیر می‌یابند، روی دهد (Hayward, ۱۹۸۳). در نوزاد، منوسیت‌ها زمانی که توسط سلول‌های T مادری و ویژه آنتی‌ژن آزمایش شوند، قادر به پردازش و عرضه آنتی‌ژن می‌باشند. الگوهای متیله شدن DNA در حین تمایز منوسیت - ماکروفاژ تنظیم می‌شود و به ایجاد فنوتیپ ضد التهاب در ماکروفاژها کمک می‌کند (Kim, ۲۰۱۲).

■ سیستم اسکلتی عضلانی

عضلات و استخوان‌ها از مزودرم منشاء می‌گیرند. اسکلت بدن از مزانشیم متراکم مشتق می‌شود (بافت همبند رویانی) که معمولاً مدل‌های غضروف هیالینی استخوان را تشکیل می‌دهد. تا انتهای دوره رویانی، مراکز استخوان‌سازی گسترش پیدا می‌کنند و استخوان‌ها با استخوان‌سازی اندوکندرال محکم می‌شوند. جوانه‌های اندام در هفته چهارم ظاهر می‌شوند. بیشتر عضلات اسکلتی از سلول‌های پیش‌ساز میوزیک در سومایت‌ها مشتق می‌شوند.

انرژی و تغذیه

به علت مقدار اندک زرده موجود در تخمک انسان، رشد رویان - جنین طی دو ماه اول کاملاً وابسته به مواد غذایی دریافت شده از مادر است. در اولین روزهای پس از لانه‌گزینی، تغذیه بلاستوسیست از مایع بینابینی اندومتر و بافت مادری اطراف آن تأمین می‌شود.

سازگاری‌های مادری جهت ذخیره و انتقال مواد غذایی به جنین در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند و در اینجا خلاصه شده‌اند. سه منبع ذخیره‌ای اصلی در مادر (کبد، ماهیچه و بافت چربی) و هورمون ذخیره‌ای انسولین، مشارکت نزدیکی در متابولیسم مواد غذایی جذب شده از روده مادر دارند. ترشح انسولین مادر با افزایش سطوح گلوکز و اسیدهای آمینه در پلاسما تداوم می‌یابد. تأثیر نهایی این روند، ذخیره گلوکز به صورت گلیکوژن (عمدتاً در کبد و ماهیچه)، نگهداری برخی اسیدهای آمینه به صورت پروتئین، و ذخیره مواد اضافی به صورت چربی می‌باشد. ذخیره چربی در مادر در سه ماهه دوم به اوج خود می‌رسد و سپس با افزایش تقاضای جنین در اواخر بارداری، کاهش می‌یابد (Pipe, ۱۹۷۹). جالب اینجاست که ظاهراً جفت به عنوان یک حس‌گر غذایی عمل می‌کند و براساس ذخیره مادر و محرک‌های محیطی، نقل و انتقال را تنظیم می‌نماید (Fowden, ۲۰۰۶; Jansson, ۲۰۰۶b).

در زمان گرسنگی، گلوکز از گلیکوژن آزاد می‌شود؛ با این حال ذخایر گلیکوژن مادری نمی‌توانند میزان گلوکز کافی جهت جوابگویی به نیاز مادر به انرژی و نیازهای رشدی جنین را فراهم آورند. هرچند، شکافتن تری‌اسیل گلیسرول‌های ذخیره شده در بافت چربی، انرژی مادر را به شکل اسیدهای چرب آزاد و فعال شدن لیپولیز تأمین می‌نماید.

■ گلوکز و رشد جنینی

اگرچه جنین برای تغذیه به مادر وابسته است، ولی به طور فعال در فراهم ساختن مواد غذایی برای خود مشارکت می‌نماید. در اواسط بارداری، غلظت گلوکز جنینی مستقل از سطوح مادری بوده و حتی ممکن است از آن نیز فراتر رود (Bozzetti, ۱۹۸۸). گلوکز یک ماده غذایی اصلی در رشد و تأمین انرژی جنین به شمار می‌رود. بنابراین منطقی این است که مکانیسم‌هایی در طی بارداری وجود داشته باشند که مصرف گلوکز مادری را به حداقل

برسانند تا ذخیره محدود مادری بتواند به جنین برسد. اعتقاد بر این است که hPL (لاکتوژن جفتی انسانی) هورمونی که در حالت طبیعی به وفور در مادر (و نه جنین) یافت می‌شود و اثر آنتاگونیست انسولینی دارد. جذب و استفاده محیطی از گلوکز را مهار نموده و در مقابل، موجب القای جمع‌آوری و استفاده از اسیدهای چرب آزاد در بافت‌های مادری می‌گردد (فصل ۵). این هورمون همانطور که در فصل ۵۷ بحث خواهد شد، دیابتوزن نیز هست.

انتقال گلوکز

انتقال گلوکز (D-glucose) از طریق غشای سلولی، به روش انتشار تسهیل شده با واسطه ناقل صورت گرفته و خصوصیات فضایی خاصی دارد؛ در ضمن، این روش موجب تغلیظ نمی‌گردد. حداقل ۱۴ پروتئین انتقالی جداگانه برای گلوکز (GLUTs) کشف شده‌اند که توسط خانواده ژن *SLC2A* کدگذاری می‌شوند و مشخصه آنها، توزیع در بافت‌های خاص است. (Leonce, ۲۰۰۶). GLUT-1 و GLUT-3 عمدتاً موجب تسهیل جذب گلوکز توسط جفت می‌شوند و در غشای پلاسمایی ریزپرهای سن‌سی‌شیتروفوبلاست واقع شده‌اند (Acosta, ۲۰۱۵). متیلاسیون DNA بیان ژن‌های *GLUT* جفتی را تنظیم می‌کند، که در حین بارداری تغییرات اپی‌ژنتیک می‌یابد (Navakovic, ۲۰۱۳). بیان GLUT-1 با پیشرفت بارداری افزایش می‌یابد، و تقریباً تمامی عوامل رشد موجب القای آن می‌شوند (Frolova, ۲۰۱۱). بیان GLUT-3 با محدودیت رشد جنینی تنظیم افزایشی پیدا می‌کند (Janzen, ۲۰۱۳).

لاکتات حاصل متابولیسم گلوکز است و به صورت انتشار تسهیل شده از جفت عبور می‌کند. در موارد انتقال همراه با یون هیدروژن، لاکتات احتمالاً به صورت لاکتیک اسید منتقل می‌شود.

ماکروزومی جنین، گلوکز، انسولین، ماکروزومی جنین

روندهای بیومولکولی دقیق مربوط به پاتوفیزیولوژی ماکروزومی جنین هنوز مشخص نشده‌اند. با این حال، به طور آشکار به نظر می‌رسد که هیپرانسولینمی یکی از عوامل محرک است (۲۰۱۲). (Luo). همانگونه که در فصل ۴۴ بیان شده، عامل رشد شبه انسولینی، عامل رشد فیروپلاستی و کورتیکوتروپین آزاد شده از جفت (CRH) تنظیم‌کننده‌های مهم رشد و تکامل جفت و

عملکرد آن می‌باشد (Giudice, ۱۹۹۵; Gao, ۲۰۱۲). چاقی مادر سبب ایجاد ماکروزومی جنین می‌شود (فصل ۴۴). به علاوه، فرض بر آن است که چاقی مادر بر رشد کاردیومیوسیت جنینی اثر گذاشته و منجر به کاردیومگالی جنین و یا حتی بیماری مادرزادی قلب می‌شود (Roberts, ۲۰۱۵).

■ لپتین

این هورمون پلی‌پپتیدی در ابتدا به عنوان محصولی از آدیپوسیت‌ها و عامل تنظیم‌کننده تعادل انرژی با محدود کردن اشتها شناسایی شد؛ هر چند این پلی‌پپتید در رگ‌زایی، خونسازی، استخوان‌سازی، بلوغ ریوی و عملکردهای نورواندوکرین، ایمنی و تولید مثلی نیز دخالت دارد (Maymó, ۲۰۰۹; Briffa, ۲۰۱۵). لپتین توسط مادر، جنین و جفت تولید می‌شود. این ماده در سن‌سی‌شیوتروفوبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی جنین بیان می‌شود. از لپتین تولیدی توسط جفت، ۵٪ آن وارد گردش خون جنینی می‌شود و ۹۵٪ آن به مادر منتقل می‌شود (Hauguel-de Mouzon, ۲۰۰۶). غلظت لپتین در مایع آمنیوتیک در میانه بارداری به اوج خود می‌رسد (Scott-Finley, ۲۰۱۵).

میزان آن در جنین تقریباً در هفته ۳۴ افزایش یافته و با وزن جنین متناسب است. این هورمون رشد و تکامل و بلوغ قلب، مغز، کلیه و پانکراس نقش دارد و سطوح آن با محدودیت رشد جنینی کاهش می‌یابد (Briffa, ۲۰۱۵). سطوح غیرطبیعی آن با اختلالات رشدی، دیابت بارداری و پره‌اکلامیسی مرتبط است (Fasshaner, ۲۰۱۴). بعد از زایمان، سطوح لپتین در مادر و نوزاد کاهش می‌یابد. لپتین در حوالی زایمان با سندرم متابولیک در آینده همراهی دارد (Granado, ۲۰۱۲; Briffa, ۲۰۱۵).

■ اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسریدها

نوزاد انسان نسبت زیادی از چربی دارد که به طور متوسط ۱۵٪ از وزن بدن وی را تشکیل می‌دهد (Kimura, ۱۹۹۱). این یافته نشان می‌دهد که در اواخر بارداری، بخش عمده‌ای از مواد منتقل شده به جنین انسان به صورت چربی ذخیره می‌شود. با این وجود که چاقی مادر، میزان برداشت چربی توسط جفت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به نظر می‌رسد که تأثیر روی رشد جنین نداشته باشد (Dube, ۲۰۱۲). چربی خنثی (تری‌اسیل گلیسرول‌ها) از جفت نمی‌گذرد، ولی گلیسرول از آن عبور می‌کند با وجود این،

شواهد نشان می‌دهد که سطوح غیرطبیعی گلیسریدها در خون مادر (هر دو مقادیر بالا و پایین آن) با ناهنجاری‌های مادرزادی عمده همراهی دارند (Nederlof, ۲۰۱۵).

تمایلی برای انتقال اسیده‌های چرب اشباع با زنجیره بلند به جفت و جنین وجود دارد (Gil-Sanchez, ۲۰۱۲). آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در سمت مادری (و نه جنینی) جفت وجود دارد. این وضعیت موجب هیدرولیز تری‌اسیل گلیسرول‌ها در فضای بین پرزی مادری می‌شود، در حالی که این چربی‌های خنثی را در خون جنینی حفظ می‌نماید. اسیده‌های چرب منتقل شده به جنین، ممکن است در کبد وی به تری گلیسریدها تبدیل شوند.

جذب و استفاده از LDL توسط جفت در فصل ۵، به عنوان مکانیسمی جانبی برای جذب و ترکیب اسیده‌های چرب و اسید آمینه‌های ضروری مطرح شده است. ذرات LDL به گیرنده‌های اختصاصی LDL در حفرات پوشش‌دار ریزپرهای سن‌سی‌شیوتروفوبلاست اتصال می‌یابند. ذرات بزرگ (حدود ۲۵۰ هزار دالتون) LDL، به روش اندوسیتوز با واسطه گیرنده جذب می‌شوند. آپوپروتئین و استرهای کلسترولی LDL، توسط آنزیم‌های لیپوزومی در سن‌سی‌شیوم هیدرولیز می‌شوند؛ این امر موجب تولید ۱) کلسترول جهت ساخت پروژسترون؛ ۲) اسیده‌های آمینه آزاد، شامل اسیده‌های آمینه ضروری و ۳) اسیده‌های چرب ضروری، عمدتاً اسید لینولئیک می‌گردد.

■ اسیده‌های آمینه

جفت تعداد زیادی از اسیده‌های آمینه را در سن‌سیشوتروفوبلاست تغلیظ می‌کند و سپس با انتشار ساده به بخش جنینی منتقل می‌شوند. اطلاعات حاصل از نمونه‌های خونی برداشته شده به روش کوردوستنز، نشان داده‌اند که غلظت اسیده‌های آمینه در پلاسمای بند ناف، از پلاسمای وریدی یا شریانی مادر بیشتر است (Morris, ۱۹۹۴). فعالیت سیستم‌های نقل و انتقالی تحت تأثیر سن بارداری و عوامل محیطی مانند استرس گرمایی، هیپوکسی، تغذیه کمتر و بیشتر از حد لازم و همچنین هورمون‌هایی مانند گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون رشد و لپتین قرار دارد (Briffa, ۲۰۱۵; Powden, ۲۰۰۶). هدف کمپلکس ۱ راپاماسین در تروفوبلاست پستانداران (mTORC1) تنظیم انتقال دهنده‌های آمینواسید جفتی و انتقال در عرض جفت می‌باشد (Jansson, ۲۰۱۲). اخیراً مطالعات انجام شده در موجودات زنده، نوعی اثر تنظیمی رو به بالا بر روی نقل و

سن سی شیوتروفوبلاست انسانی بیان می شود. این پروتئین به بسیاری از فلزات سنگین مانند روی، مس، سرب و کادمیوم اتصال یافته و موجب جداسازی آنها می شود. با وجود این، مواجهه جنینی متغیر است (Caserta, ۲۰۱۳). سرب با غلظت ۹۰٪ غلظت مادری وارد جنین می شود، اما سرعت انتقال جفتی کادمیوم محدود است (Kopp, ۲۰۱۲). شایع ترین منبع کادمیوم در محیط، دود سیگار به شمار می رود.

متالوتیونین همچنین به مس (Cu^{2+}) موجود در بافت جفتی متصل شده، آن را جدا می سازد و بنابراین، مسئول سطوح پایین مس در خون بند ناف به شمار می رود (Iyengar, ۲۰۰۱). این احتمال وجود دارد که کادمیوم موجب القای ساخت متالوتیونین در آمینون شده و باعث جداسازی مس و کمبود کاذب آن و در نتیجه، تضعیف آمینون شود.

■ ویتامین ها

غلظت ویتامین A (رتینول) در پلاسما جنینی از پلاسما می شود مادری بیشتر است و این ماده به پروتئین اتصال به رتینول و همچنین پره آلبومین متصل می شود. پروتئین اتصال به رتینول، از طریق سن سی شیوتروفوبلاست از بخش مادری به جنین منتقل می شود. انتقال ویتامین C (اسید آسکوریک) از مادر به جنین، از طریق جفت و با صرف انرژی و با واسطه حامل صورت می گیرد. میزان متابولیت های اصلی ویتامین D (کوله کلسیفرول) شامل ۲۵ و ۱ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول، در پلاسما مادری از پلاسما جنینی بیشتر است. مشخص شده که ۱-بتا هیدروکسیله شدن در ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃، در جفت و دسیدوا روی می دهد.

نقش جفت در رشد و تکامل رویانی - جنینی

جفت، مسئول نقل و انتقال مواد بین مادر و جنین است. در سطح مادری - جنینی، اکسیژن و مواد غذایی از مادر به جنین و دی اکسید کربن و سایر مواد زائد متابولیکی از جنین به مادر منتقل می شوند. هیچ تماس مستقیمی بین خون جنینی، که در مویرگ های جنینی در فضای داخل پرزی درون پرزهای کوریونی قرار دارد و خون مادری، که در فضای بین پرزی موجود است، وجود ندارد. انتقال دو سویه بستگی به روندهایی دارد که امکان

انتقالات را برای برخی اسیدهای آمینه خاص، و همچنین افزایش وضع حمل جنین در زنان مبتلا به دیابت بارداری را در اثر رشد بیش از حد جنین، نشان داده اند (Jansson, ۲۰۰۶a).

■ پروتئین ها

عموماً انتقال پروتئین های بزرگتر از طریق جفت بسیار محدود می باشد؛ البته استثنای مهمی نیز وجود دارند؛ مثلاً IgG به کمک گیرنده های Fc تروفوبلاستی و اندوسیتوز به مقادیر زیاد از جفت می گذرد. انتقال IgG به میزان کلی مادری، سن حاملگی، تمامیت جفت، زیرگروه IgG و طبیعت آنتی ژن بستگی دارد (Palmeira, ۲۰۱۲). IgA و IgM با منشأ مادری به نحوی مؤثر از جنین دور نگه داشته می شوند.

■ یون ها و فلزات کمیاب

کلسیم و فسفر به طور فعال از مادر به جنین انتقال می یابند. کلسیم برای مینرالیزاسیون اسکلت جنین منتقل می شود (Olausson, ۲۰۱۲). یک پروتئین اتصال به کلسیم در جفت وجود دارد. پروتئین وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTH-rP)، همانگونه که از نام آن پیداست، در اغلب سیستم ها به عنوان جایگزین PTH عمل کرده (فصل ۵). PTH در پلاسما جنینی یافت نمی شود، ولی PTH-rP در آن موجود است. به دلایل فوق، گروهی PTH-rP را تحت عنوان پاراتورمون جنینی می شناسند بیان PTH-rP در سیتوتروفوبلاست، توسط غلظت خارج سلولی Ca^{2+} تنظیم می شود (Hellman, ۱۹۹۲). بنابراین، به احتمال زیاد PTH-rP ساخته شده در دسیدوا، جفت و سایر بافت های جنینی، در انتقال و تعادل Ca^{2+} جنینی اهمیت دارد. انتقال یدید (iodide) از طریق جفت، به طور آشکار به روش انتقال فعال با واسطه ناقل صورت می گیرد که نیازمند صرف انرژی است. در حقیقت، جفت عامل تغلیظ کننده یدید است. همچنین غلظت روی در پلاسما جنینی، بیشتر از پلاسما مادری است. در مقابل، میزان مس در پلاسما جنینی کمتر از پلاسما مادری می باشد. این امر اهمیت بسیاری دارد، زیرا آنزیم های مهمی که از مس استفاده می کنند، برای تکامل جنین ضروری هستند.

جداسازی فلزات سنگین توسط جفت

پروتئین اتصال به فلزات سنگین، به نام متالوپروتئین - ۱ در

انتقال را از میان سن‌سی‌شیوتروفوبلاست پرزهای کوریونی سالم فراهم ساخته یا به آن کمک می‌کنند.

بدین ترتیب، شکاف‌هایی اتفاقی در پرزهای کوریونی وجود دارند که امکان فرار تعداد متغیری از سلول‌های جنینی و دیگر مواد خونی را به درون گردش خون مادری فراهم می‌سازند. این نفوذ، همان مکانیسمی است که در اثر آن برخی زنان D منفی توسط اریتروست‌های جنین D مثبت خود حساس می‌شوند (فصل ۱۵). در حقیقت بعد از هفته ۱۰، ۱۵-۱۰ درصد از DNAهای بدون سلول (cf DNA) در پلاسمای مادر در جفت در محل خود قرار دارند که DNA تروفوبلاستی می‌باشند (Norton, ۲۰۱۲). این امر همچنین ممکن است منجر به میکروشیمرسم (Microchimerism) ناشی از ورود سلول‌های جنینی آلوژن (شامل تروفوبلاست‌ها) به درون خون مادری و سایر اندام‌ها گردد (Rijnik, ۲۰۱۵). تخمین زده می‌شود که این موارد در نیمه بارداری حدود یک تا ۶ سلول در هر میلی‌لیتر باشند که برخی از آنها «نامیرا» هستند (Lissauer, ۲۰۰۷). یک نتیجه‌گیری بالینی ممکن است این باشد که برخی بیماری‌های اتوایمون مادری احتمالاً در اثر چنین شیمریسمی تحریک می‌شوند (فصل ۵۹).

■ فضای بین پرزی

خون مادری در فضای بین پرزی که واحد بیولوژیک اولیه برای انتقال مادری - جنینی محسوب می‌شود، است. خون خارج شده از شریان‌های ماریچ مادری، مستقیماً با تروفوبلاست‌ها در تماس است. مواد منتقل شده از مادر به جنین، ابتدا وارد فضای بین پرزی می‌شوند و سپس به سن‌سی‌شیوتروفوبلاست منتقل می‌شوند. بنابراین پرزهای کوریونی و فضای بین پرزی، همراه با هم به عنوان ریه، سیستم گوارشی و کلیه‌های جنین انجام وظیفه می‌نمایند.

نحوه گردش خون در فضای بین پرزی، در فصل ۵ توصیف شده است. جریان خون بین پرزی و رحمی - جفتی، طی سه ماهه اول بارداری‌های طبیعی افزایش می‌یابد (Mercé, ۲۰۰۹). در زمان ترم، حجم باقیمانده در فضای بین پرزی حدود ۱۴۰ میلی‌لیتر است. جریان خون رحمی - جفتی در حوالی ترم حدود ۷۰۰ تا ۹۰۰ سی‌سی در دقیقه تخمین زده شده است که بخش اعظم این خون آشکارا به فضای بین پرزی وارد می‌شود (Pates, ۲۰۱۰).

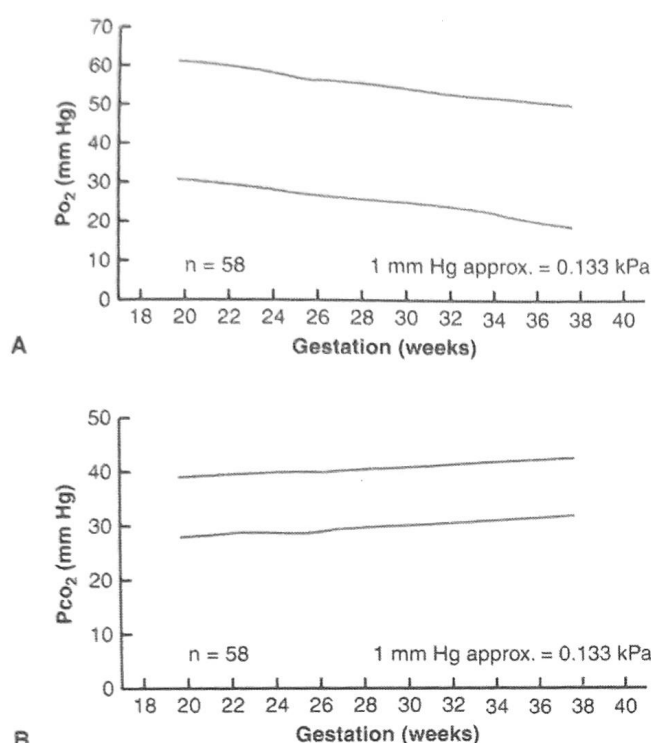
انقباضات قدرتمند رحمی، موجب کاهش جریان خون ورودی به فضای بین پرزی می‌شوند؛ میزان این کاهش تا حد زیادی بستگی به قدرت و شدت انقباضات دارد. فشارخون در فضای بین پرزی به میزان زیادی کمتر از فشار شریان‌های رحمی است، ولی تا حدی بیشتر از فشار وریدهای رحمی می‌باشد. در مقابل، فشار وریدی رحم در اثر عوامل متعددی، مانند وضعیت قرارگیری مادر، فرق می‌کند (Nelson, ۲۰۱۵). به عنوان مثال در حالت خوابیده به پشت، فشار در پایین‌ترین قسمت ورید اجوف تحتانی افزایش می‌یابد و در نتیجه فشار وریدهای رحمی و تخمدانی و همچنین فضای بین پرزی بالا می‌رود.

■ انتقال جفتی

موادی که از خون مادری به خون جفتی می‌روند، بایستی از سن‌سی‌شیوتروفوبلاست، سپس استرومای فضای داخل پرزی، و در نهایت دیواره مویرگ جنینی بگذرند. اگرچه این مانع بافتی، گردش خون مادری و جنینی را از یکدیگر جدا می‌کند، ولی مانند یک سد فیزیکی ساده در همه موارد یکسان عمل نمی‌کند. اولاً در طی بارداری، سن‌سی‌شیوتروفوبلاست به نحو فعال یا غیر فعال، میزان و سرعت انتقال محدوده وسیعی از مواد به جنین را امکان‌پذیر، تسهیل و تنظیم می‌نماید. سطح مادری سن‌سی‌شیوتروفوبلاست با ساختارهای ریز پرزی پیچیده‌ای مشخص می‌شود. سطح جنینی (پایه) غشای سلولی تروفوبلاست، محل انتقال مواد به فضای داخل پرزی است که مویرگ‌های جنینی از آن می‌گذرند. در نهایت مویرگ‌های پرزی محل دیگری برای انتقال مواد از فضای داخل پرزی به خون جنینی (و برعکس) به شمار می‌روند. در تعیین کارایی جفت انسانی به عنوان یک ارگان نقل و انتقالی، متغیرهای بسیاری اهمیت دارند، که در جدول ۱-۲ نشان داده شده‌اند. Zhao و همکارانش (۲۰۱۴) داروشناسی این برهم کنش‌ها را به صورت مروری بررسی کرده‌اند.

مکانیسم‌های نقل و انتقال

بیشتر مواد با وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون، به آسانی از میان بافت جفت با انتشار ساده منتقل می‌شوند. این‌ها شامل اکسیژن، دی‌اکسید کربن، آب، بیشتر الکترولیت‌ها و گازهای بی‌هوشی هستند (Carter, ۲۰۰۹). همچنین، برخی ترکیبات با وزن مولکولی پایین از طریق انتقال تسهیل شده از سن‌سی‌شیوتروفوبلاست می‌گذرند. این ترکیبات معمولاً آنهایی



تصویر ۷-۱۳. این مقادیر حاصل کوردوستنر در جنین‌هایی هستند که از نظر عفونت‌ها یا همولیز احتمالی داخل رحمی، تحت بررسی قرار گرفته بودند. تمامی این جنین‌ها سالم بوده‌اند. A. میزان فشار اکسیژن B. (Po₂) فشار دی‌اکسید کربن (Pco₂). نواحی سایه خورده بین صدکهای ۵ و ۹۵ را نشان می‌دهد.

درصد تخمین زده می‌شود و فشار نسبی اکسیژن (Po₂) در آن، حدود ۳۰-۳۵ mmHg می‌باشد.

اشباع اکسیژن در خون وریدی بند ناف نیز مشابه این مقدار است، ولی فشار نسبی اکسیژن در آن تا حدی پایین‌تر است. هموگلوبین جنینی نسبت به هموگلوبین بالغین میل ترکیبی بیشتری به اکسیژن دارد. این مورد در منحنی انفکاک اکسی‌هموگلوبین که در فصل ۴۷ توضیح داده شده است، آمده است.

جفت نفوذپذیری بالایی نسبت به دی‌اکسید کربن دارد؛ این ماده با سرعت بیشتری نسبت به اکسیژن از پرزهای کوریونی می‌گذرد. در حوالی ترم، فشار نسبی دی‌اکسید کربن (Pco₂) در شریان‌های نافه به طور متوسط حدود ۵۰ mmHg و یا حدود

جدول ۷-۱. متغیرهای مادری و جنینی مؤثر در انتقال مواد

غلظت ماده مورد نظر در پلاسمای مادری، و در برخی موارد میزان اتصال آن به یک ترکیب دیگر (مثلاً پروتئین‌های حامل) میزان جریان خون مادری در فضای بین پرزی.

ناحیه در دسترس جهت تبدلات از طریق اپی‌تلیوم تروفوبلاست پرزی.

در صورت انتقال ماده به روش انتشار ساده، خصوصیات فیزیکی بافت تروفوبلاستی.

ماشین بیوشیمیایی تروفوبلاست برای انتقال فعال. میزان ماده‌ای که توسط جفت در طی انتقال متابولیزه می‌شود.

ناحیه تبدلات از طریق مویرگ‌های بین پرزی جنینی. غلظت ماده در خون جنینی.

اتصال اختصاصی و یا پروتئین‌های ناقل در گردش خون جنینی یا مادری.

میزان جریان خون جنینی در مویرگ‌های پرزی.

هستند که با غلظت اندکی در پلاسمای مادری وجود دارند، ولی برای تکامل طبیعی جنین ضروری هستند.

انسولین، هورمون‌های استروئیدی و هورمون‌های تیروئیدی با سرعت بسیار اندکی از جفت می‌گذرند. هورمون‌های ساخته شده در سن سی‌شیوتروفوبلاست، به میزان نامساوی وارد گردش خون مادری و جنینی می‌شوند (فصل ۵). به عنوان مثال، غلظت گنادوتروپین کوریونی و لاکتوژن جفتی hCG و hPL در پلاسمای جنینی بسیار کمتر از پلاسمای مادری می‌باشد. مواد با وزن مولکولی بالا معمولاً از جفت نمی‌گذرند، ولی استنهای مهمی نیز وجود دارند؛ یکی از این موارد، ایمونوگلوبولین G (وزن مولکولی ۱۶۰ هزار دالتون) است که با واسطه گیرنده تروفوبلاستی ویژه‌ای انتقال می‌یابد. (Stach، ۲۰۱۴).

انتقال اکسیژن و دی‌اکسید کربن

جریان خون موجب محدود شدن انتقال اکسیژن از طریق جفت می‌شود. به کمک جریان خون تخمینی رحمی - جفتی، Longo (۱۹۹۱) محاسبه کرد که انتقال اکسیژن حدود ۸ mL O₂/min/kg وزن جنین می‌باشد. مقادیر نرمال برای اکسیژن و دی‌اکسید کربن در تصویر ۷-۱۳ آورده شده است. به علت عبور مداوم اکسیژن از خون مادری در فضای بین پرزی به سمت جنین، اشباع اکسیژن در خون جنین مشابه با مویرگ‌های مادری است. میزان متوسط اشباع اکسیژن در خون فضای بین پرزی، حدود ۶۵ تا ۷۵

Bushore RA, Smith F, Schenker S: Placental transfer and disposition of bilirubin in the pregnant monkey. *Am J Obstet Gynecol* 103:950, 1969

Sernal J: Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:249, 2007

Sovle JT: Motility of the upper gastrointestinal tract in the fetus and neonate. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, 2007

Rozem P, Ferrari MM, Marconi AM, et al: The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism* 37:358, 1988

Briffa JF, McAinch AG, Romano T, et al: Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 308:E335, 2015

Boonwong AJF, Butt WR, Lynch SS, et al: Maternal plasma concentrations of 3-lipotropin, 3-endorphin and 8-lipotropin throughout pregnancy. *BJOG* 90:1147, 1983

Candilira V, Bouché C, Schleef K, et al: Lung growth factors in the amniotic fluid of normal pregnancies and with congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 3:1, 2015

Carter AM: Evolution of factors affecting placental oxygen transfer. *Placenta* 30(Suppl A):19, 2009

Caserta D, Graziano A, Lo Monte G, et al: Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(16):198, 2013

Chard T, Hudson CN, Edwards CR, et al: Release of oxytocin and vasopressin by the human foetus during labour. *Nature* 234:352, 1971

Cheh RA, Mintz DH, Reynolds WA, et al: Maternal-fetal plasma glucose relationships in late monkey pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 121:938, 1975

Christensen RD, Henry E, Antonio DV: Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(54):15, 2012

Corrigan JJ Jr: Normal hemostasis in the fetus and newborn: Coagulation. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1368

Davis MM, Hodes ME, Munsick RA, et al: Pancreatic amylase expression in human pancreatic development. *Hybridoma* 5:137, 1986

Dawes GS: The umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 84:1634, 1962

de Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, et al: Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol* 215(2):239, 2012

deVane GW, Naden RP, Porter JC, et al: Mechanism of arginine vasopressin release in the sheep fetus. *Pediatr Res* 16:504, 1982

DiPietro JA: Neurobehavioral assessment before birth. *MRDD Res Rev* 11:4, 2005

Donnelley MA, Wood C, Casey B, et al: Early severe fetal Graves disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy. *Obstet Gynecol* 125(5):1059, 2015

Dubé E, Gravel A, Martin C, et al: Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod* 87(1):14, 2012

Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulilova S, et al: The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience* 12:276, 2014

Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, et al: A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol* 124(1):16, 2014

Duryea EL, McIntire DD, Leveno KJ: The rate of preterm birth in the United States is affected by the method of gestational age assignment. *Am J Obstet Gynecol* 213:331.e1, 2015

Epstein M, Cheh RA, Oakes GK, et al: Fetal pancreatic glucagon responses in glucose-intolerant nonhuman primate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 127:268, 1977

Fanos V, Loddo C, Puddu M, et al: From ureteric bud to the first glomeruli: genes, mediators, kidney alterations. *Int Urol Nephrol* 47(1):109, 2015

Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M: Adipolines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(6):488, 2014

Fineman JR, Clyman R: Fetal cardiovascular physiology. In Resnik R, Creasy RK, Iams JD, et al (eds): *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2014, p 147

Forhead AJ, Fowden AL: Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 121(3):R87, 2014

Fowden AL, Ward JW, Wooding FP, et al: Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol* 572(1):5, 2006

Frolova AI, Moley KH: Quantitative analysis of glucose transporter mRNAs in endometrial stromal cells reveals critical role of GLUT1 in uterine receptivity. *Endocrinology* 152(5):2123, 2011

Fryer AA, Jones P, Strange R, et al: Plasma protein levels in normal human fetuses: 13-41 weeks' gestation. *BJOG* 100:850, 1993

Gao L, Lv C, Xu C, et al: Differential regulation of glucose transporters mediated by CRH receptor type 1 and type 2 in human placental trophoblasts.

۵mmHg بیشتر از خون مادری در فضای بین پرزی، تخمین زده می‌شود. خون جنینی نسبت به خون مادری، تمایل (affinity) کمتری برای اتصال به دی‌اکسید کربن دارد، که این امر به نفع انتقال دی‌اکسید کربن از جنین به مادر می‌باشد. همچنین، هیپرونتیلیسیون خفیف زن باردار، موجب افت P_{CO_2} شده و زمینه را برای انتقال دی‌اکسید کربن از بخش جنینی به خون مادری فراهم می‌آورد.

انتقال انتخابی و انتشار تسهیل شده

گرچه انتشار ساده روشی مهم در انتقالات جفتی به شمار می‌رود، واحد تروفوبلاست و پرزهای کوریونی ویژگی انتخابی فراوانی در نقل و انتقالات از خود نشان می‌دهد. این امر منجر به غلظت متفاوت متابولیت‌های مختلف در دو طرف پرز می‌شود. غلظت تعدادی از مواد که توسط جنین ساخته نشده‌اند، در خون جنین چندین برابر بیشتر از خون مادری است. اسید آسکوربیک مثال خوبی به شمار می‌رود. این ماده که وزن مولکولی نسبتاً پایینی دارد، انتظار می‌رود که با انتشار ساده از جفت بگذرد. هرچند، غلظت اسید آسکوربیک در پلاسمای جنینی دو تا چهار برابر بیشتر از پلاسمای مادری می‌باشد (Morris, ۱۹۹۴). انتقال یک طرفه آهن از طریق جفت، مثال دیگری از انتقال و جداسازی مواد انتخابی می‌باشد. عموماً، غلظت آهن در پلاسمای مادر باردار کمتر از جنین وی است. حتی در صورت وجود آنمی شدید فقر آهن در مادر، حجم هموگلوبین جنین طبیعی است.

منابع

Abduljabbar MS, Affi AM: Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25(102):13, 2012

Acosta O, Ramirez VI, Lager S, et al: Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 212(2):227.e1, 2015

Adam PA, Teramo K, Raiha N, et al: Human fetal insulin metabolism early in gestation: response to acute elevation of the fetal glucose concentration and placental transfer of human insulin-1-131. *Diabetes* 18:409, 1969

Adinolfi M: Human complement: onset and site of synthesis during fetal life. *Am J Dis Child* 131:1015, 1977

American College of Obstetricians and Gynecologists: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. Practice Bulletin No. 151, June 2015, Reaffirmed 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG reinvents the pregnancy wheel. 2016. Available at: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2016/ACOG-Reinvents-the-Pregnancy-Wheel>. Accessed April 8, 2016

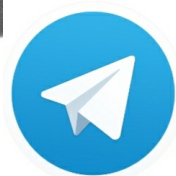
Anderson RH, Brown NA, Mohun TJ: Insights regarding the normal and abnormal formation of the atrial and ventricular septal structures. *Clin Anat* 29(3):290, 2016

Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, et al: Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol* 31:565, 1989

Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, et al: Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev* 23:1, 2012

Baron MH, Isern ST: The embryonic origins of erythropoiesis in mammals. *Blood* 119(21):4828, 2012

بخش ۴
مراقبت‌های پیش از بارداری و پره‌ناتال



@khu_medical

https://t.me/Khu_medical



فصل ۸



مشاوره پیش از بارداری @khu_medical

جلسه مشاوره

شرح حال پزشکی

بیماری‌های ژنتیکی

شرح حال تولیدمثلی

سن والدین

سابقه اجتماعی

تست‌های غربالگری

پیش از بارداری.

۲. اطمینان از این که تمام زنان در سنین باروری، خدمات و مراقبت‌های پیش از بارداری (از جمله غربالگری عوامل خطر ساز بر مبنای شواهد، بهبود وضعیت سلامت و مداخلات مورد نیاز) را دریافت می‌نمایند، به گونه‌ای که این افراد بتوانند در کمال سلامت، باردار شوند.

۳. کاهش خطرات ناشی از عواقب ناخواسته بارداری از طریق انجام مداخلات لازم در دوران بارداری، جهت پیشگیری یا به حداقل رساندن عود عواقب ناخواسته.

۴. کاهش تعداد عواقب ناخواسته بارداری.

بارداری ممکن است با بیماری‌های خاصی که قبل از آن وجود داشته مرتبط باشد. به عنوان یک قانون، تمام بیماری‌هایی که ارگانسم را در معرض سوژه مهمی قرار می‌دهند، هنگامی که در یک خانم باردار اتفاق بیافتند، جدی‌تر می‌شوند.

J. Whitridge Williams (1903)

مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (CDC) (۲۰۱۵) مراقبت‌های پیش از بارداری را به صورت «مجموعه مداخلاتی که با هدف شناسایی و تغییر عوامل بیوشیمیایی، رفتاری و اجتماعی مرتبط با سلامت زنان یا پیامدهای بارداری از طریق پیشگیری و درمان صورت می‌پذیرد»، تعریف می‌کند. برای رسیدن به این هدف، CDC یک برنامه عملی برای مراقبت سلامت قبل از بارداری در ایالات متحده تنظیم نموده است (Johnson, ۲۰۰۶). ACOG (۲۰۱۷) و انجمن پزشکی مادری - جنینی (۲۰۱۴) نیز اهمیت مراقبت قبل از بارداری را مجدداً تأکید کرده است و اهداف زیر را در جهت بهبود مراقبت‌های پیش از بارداری تنظیم کرده است:

۱. بهبود دانش، بینش و رفتار زنان و مردان در رابطه با سلامت

برای مشخص کردن وضعیت‌های قابل اصلاح، داده‌هایی وضعیت سلامتی زنانی که در سال ۲۰۰۴ در ایالات متحده نوزادانی زنده به دنیا آورده‌اند را، مشخص نموده است. جدول ۸-۱ نشان‌دهنده شیوع بالای شرایطی است که ممکن است با انجام مداخلات پیش از بارداری و مراقبت‌های دوران بارداری قابل رفع و رجوع باشند. اگرچه برای موفقیت، استراتژی‌های پیش‌گیرانه که خطرات احتمالی حاملگی را کاهش می‌دهند، باید قبل از لقاح فراهم شوند. زمانی که اغلب زنان متوجه حاملگی خود می‌شوند. (معمولاً ۱ تا ۲ هفته پس از به تأخیر افتادن قاعدگی). رویان شکل گرفته است. بنابراین، بسیاری از استراتژی‌های پیش‌گیرانه، (مثل تجویز فولیک اسید برای جلوگیری از نقایص لوله عصبی)، غیرمؤثر خواهند بود. مهم اینجاست که براساس آمار مؤسسه Guttmacher (۲۰۱۵) حدود نیمی از حاملگی‌ها در سال ۲۰۰۸ در ایالات متحده ناخواسته و اغلب در معرض خطرات بیشتر هستند.

کارآزمایی‌های تصادفی جهت بررسی تأثیر مشاوره پیش از بارداری، بسیار اندک هستند؛ این امر تا حدی به این دلیل است که

جدول ۸-۱. شیوع رفتارها، وضعیت سلامتی و سابقه عواقب ناگوار زایمانی پیش از باردارشدن مادران، در ایالات متحده سال ۲۰۰۴

فاکتور	شیوع (درصد)
مصرف تنباکو	۲۳
مصرف الکل	۵۰
مصرف مولتی ویتامین	۳۵
عدم مصرف عوامل پیشگیری از بارداری ^a	۵۳
مراجعه به دندانپزشک	۷۸
مشاوره سلامت	۳۰
سوءاستفاده فیزیکی	۴
استرس	۱۹
وزن پایین	۱۳
وزن بالا	۱۳
چاقی	۲۲
دیابت	۲
آسم	۷
فشارخون	۲
مشکلات قلبی	۱
کم خونی	۱۰
سابقه تولد نوزاد با وزن پایین	۱۲
سابقه نوزاد پره ترم	۱۲

a. در زنانی که نمی‌خواسته‌اند باردار شوند.

مشاوره برای او دشوار است، بایستی زن یا زوج را به مشاوره مناسب ارجاع دهد.

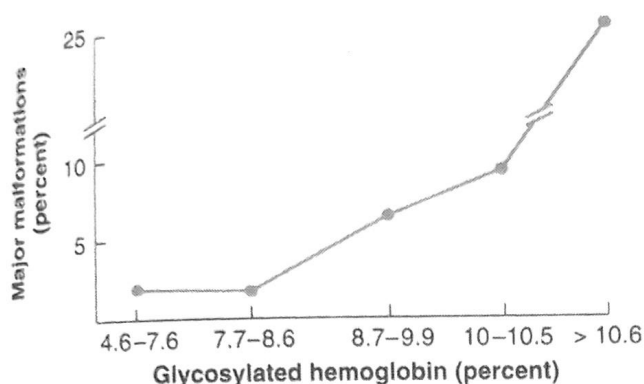
به زنانی که برای مشاوره قبل از بارداری مراجعه می‌کنند، باید توضیح داد که جمع‌آوری داده‌های لازم وابسته به تعداد و پیچیدگی آنها، ممکن است، زمان‌بر باشد. ارزیابی‌های اولیه شامل یک تاریخچه‌ی کامل از بیماری‌های طبی، مامایی، اجتماعی و سابقه خانوادگی است. اطلاعات مفید، با پرسش‌های اختصاصی از هر تاریخچه و هر عضو خانواده و با پرسیدن سؤال‌های عمومی و گشاده به دست می‌آید. جهت گرفتن اطلاعات مهم می‌توان از پرسشنامه استفاده کرد. پاسخ‌ها در حضور زوجین بررسی می‌شوند تا از پیگیری مناسب و ارایه رکوردهای طبی مرتبط مطمئن شد.

عدم انجام این مشاوره‌ها به منظور اهداف تحقیقاتی، در اغلب موارد غیر اخلاقی شمرده می‌شود. علاوه بر آن، از آنجایی که نتایج مادری و پره‌ناتال وابسته به واکنش بین انواع عوامل مادری، جنینی و محیطی هستند، نسبت دادن نتایج بارداری به یک مداخله خاص اغلب دشوار است (Moos؛ Temel، ۲۰۱۴). علی‌رغم این مسئله، در ادامه چندین کارآزمایی آینده‌نگر و مورد - شاهدهی ذکر می‌شوند که آشکارا نشان داده‌اند، مشاوره پیش از بارداری موجب بهبود نتایج بارداری می‌گردد (کالج آمریکایی مامایی و زنان، ۲۰۱۶b). جهت ارزیابی تأثیر مشاوره‌های پیش از بارداری در کاهش تعداد بارداری‌های ناخواسته، Moos و همکاران (۱۹۹۶) یک برنامه مراقبت پیش از بارداری طراحی کردند. نتایج نشان دادند که در ۴۵۶ زنی که مشاوره بیش از بارداری دریافت کرده بودند، احتمال توصیف بارداری به صورت ناخواسته، در مقایسه با ۳۰۹ زنی که مراقبت‌های سلامتی داشته ولی مشاوره انجام نداده بودند ۵۰٪ بالاتر و در مقایسه و همچنین در مقایسه با زنانی که پیش از بارداری هیچگونه مراقبت سلامتی نداشته‌اند، ۶۵٪ بالاتر بوده است. مباحث جالبی حول مسائل اخلاقی زندگی پدر توسط Zee van der و همکاران مطالعه شده است (۲۰۱۳).

جلسه مشاوره

متخصصین زنان، متخصصین داخلی، پزشکان خانواده و متخصصین اطفال بهترین فرصت را برای ارایه مشاوره پیش‌گیرانه در حین انجام معاینات دوره‌ای سلامت دارا هستند. یک تست منفی بارداری، موقعیت خوبی برای مشاوره است. Jack و همکاران (۱۹۹۵) مطالعه جامعی در زمینه خطرات پیش از بارداری در ۱۳۶ زن که تقریباً ۹۵٪ از این زنان، دارای حداقل یک مشکل بودند که ممکن بود بر بارداری آتی آنها تأثیر بگذارد انجام دادند. این موارد شامل مشکلات طبی یا تولید مثلی (۵۲٪)، سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی (۵۰٪)، خطر بالای ابتلا به HIV (۳۰٪)، خطر بالای ابتلا به هیپاتیت B و مصرف مواد غیرمجاز (۲۵٪)، مصرف الکل (۱۷٪) و خطرات تغذیه‌ای (۵۴٪) بودند. مشاوران بایستی در مورد بیماری‌های طبی وابسته، جراحی قلبی، اختلالات تولید مثلی و یا شرایط ژنتیکی آگاهی داشته و قادر به تفسیر اطلاعات و توصیه‌های ارائه شده توسط سایر متخصصین باشند (Simpson، ۲۰۱۴). پزشکی که ارائه

شرح حال پزشکی



تصویر ۸-۱. ارتباط سطح هموگلوبین گلیکوزیله در سه ماهه نخست، با خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی عمده در ۳۲۰ زن مبتلا به دیابت وابسته به انسولین.

در موارد خاص بیماری‌های طبی، نکات عمومی شامل این است که حاملگی چه اثری بر سلامت مادر دارد و اینکه شرایط پرخطر چگونه جنین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بعد از آن، توصیه‌ها برای بهبود نتیجه حاملگی گفته می‌شوند. بعضی شرایط مزمن که بر پیامدهای بارداری اثر می‌گذارند شامل سرطان فعال یا درمان شده، کاردیومیوپاتی حاد و حوش زایمان در بارداری‌های قبلی و لوپوس اریتماتوی سیستمیک می‌باشند (McNamara, ۲۰۱۵; Amant, ۲۰۱۵; Buyon, ۲۰۱۵). آنچه مهم است، سلامت روانی است که باید مدنظر قرار گیرد (Lassi, ۲۰۱۴). اطلاعات جزئی قبل از بارداری، شامل موارد کمی است که در بخش‌های بعد، و دیگر قسمت‌های این فصل آمده است.

■ دیابت قندی

از آنجایی که پاتولوژی مربوط به هیپرگلیسمی در مادر و جنین به خوبی شناخته شده است، دیابت نمونه‌کاملی از مواردی است که در آن مشاوره پیش از بارداری مفید واقع می‌شود. عوامل خطر ساز مربوط به دیابت برای مادر و جنین، در فصل ۵۷ به طور کامل ذکر شده‌اند. بسیاری از این عوارض با کنترل بهینه گلوکز قبل از لقاح پیشگیری می‌شوند. یکی دیگر از جنبه‌های مهم مشاوره، بستگی به استفاده مکرر از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین که تراژون می‌باشد در این جمعیت دارد (۲۰۱۵, Podymow).

کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶a) اظهار می‌دارد مشاوره قبل از بارداری برای زنان مبتلا به دیابت قندی پیش از بارداری، هم مفید بوده و هم از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه است و باید زنان به انجام آن تشویق شوند. انجمن دیابت آمریکا (Kitzmilller, ۲۰۰۸) برای مراقبت‌های پیش از بارداری مفادی تعیین کرده است. این دستورالعمل‌ها توصیه می‌کنند یک شرح حال کامل از مدت بیماری و عوارض آن گرفته شده و معاینات بالینی و آزمایشگاهی برای تشخیص آسیب ارگان‌های التهابی انجام شود. هدف کسب پایین‌ترین سطح ممکن هموگلوبین A_{1c} بدون به دنبال داشتن خطر هیپوگلیسمی در مادر است. علاوه بر ارزیابی کنترل دیابت در طول ۶ هفته گذشته، اندازه‌گیری هموگلوبین A_{1c} می‌تواند جهت محاسبه خطر ناهنجاری‌های عمده جنینی نیز مورد استفاده قرار گیرد.

(تصویر ۸-۱). هر چند داده‌های مزبور، حاصل مطالعه زنان مبتلا به دیابت شدید است، اما خطر بروز ناهنجاری‌های جنینی در زنانی که دچار دیابت بارداری و هیپرگلیسمی در حالت ناشتا هستند، چهار برابر زنان طبیعی است (Sheffield, ۲۰۰۲).

نشان داده شده است که این مشاوره‌ها مؤثر هستند. به عنوان مثال، Leguizamón و همکاران وی (۲۰۰۷)، ۱۲ مطالعه بالینی شامل ۳۲۰۰ حاملگی در زنان دیابتی وابسته به انسولین، مورد بررسی قرار دادند. از ۱۶۱۸ زنی که مشاوره قبل بارداری نداشتند، ۸/۳ درصد، جنینی با یک آنومالی ماژور مادرزادی داشتند و در مقایسه با ۲/۷ درصد در ۱۵۹۹ زنی که مشاوره قبل از بارداری انجام شده بود، قابل توجه است. Tripathi و همکارانش (۲۰۱۰) نتیجه حاملگی ۵۸۸ زن با دیابت قبل از حاملگی را مقایسه کردند که حدود نیمی از آنها مشاوره قبل از بارداری شده بودند. زنانی که مشاوره دریافت کرده بودند، کنترل قند بهتری قبل از حاملگی پیدا کردند و در طی ۳ ماهه اول میزان بیشتری فولیک اسید دریافت کردند و عوارض ناگوار کمتری در حاملگی داشتند (شامل مرگ قبل از تولد و آنومالی‌های ماژور مادرزادی). این مزایا، با کاهش هزینه‌های سلامت در زنان دیابتی همراه بوده است. در مطالعه‌ی Reece و Homko (۲۰۰۷)، نشان داده شد که هر ۱ دلار که در برنامه‌های قبل از حاملگی خرج می‌شود، بین ۱/۸۶ تا ۵/۱۹ دلار از هزینه‌های طبی تحمیل شده

جدول ۲-۸. درمان ضد صرع با یک دارو در سه ماهه اول و خطر ناهنجاری‌های مادرزادی همراه		
خطر نسبی	ناهنجاری‌ها (درصد)	داروی ضد صرع (تعداد)
(حدود اطمینان ۹۵٪) ^a		
رفرانس	۱/۱	گروه کنترل بدون مواجهه (۴۴۲)
۱/۸ (۰/۷-۴/۶)	۲/۰	لاموتریزین (۱۵۶۲)
۲/۷ (۱/۰-۷/۰)	۳/۰	کاربامازپین (۱۰۳۳)
۲/۶ (۰/۹-۷/۴)	۲/۹	فنی توئین (۴۱۶)
۲/۲ (۰/۸-۶/۴)	۲/۴	لیوتیراستام (۴۵۰)
۳/۸ (۱/۴-۱۰/۶)	۴/۲	توپیرامات (۳۵۹)
۹/۰ (۳/۴-۲۳/۳)	۹/۳	والپورات (۳۲۳)
۵/۱ (۱/۸-۱۴/۹)	۵/۵	فنوباربیتال (۱۹۹)
۲/۰ (۰/۵-۷/۴)	۲/۲	اکس کاربازپین (۱۸۲)
۰/۶ (۰/۰-۵/۲)	۰/۷	گاباپنتین (۱۴۵)
۲/۸ (۰/۵-۱۴/۸)	۳/۱	کلونازپام (۶۴)

a: ریسک در مقایسه با گروه کنترل مواجهه نیافته زنان غیر صرعی.

Veiby و همکاران (۲۰۰۹) با استفاده از پرونده‌های تولد نوزادان در نروژ، متوجه شدند، که ریسک در زنانی که با والپوریک اسید (۵/۶ درصد) و یا درمان چنددارویی (۱/۶ درصد)، درمان شده‌اند، بالاتر است. زنانی که تحت درمان ضد صرع نبودند، نتایج مشابهی با افراد کنترل داشتند. احتمال سقط و مرده‌زایی در خانم‌های مبتلا به صرع بیشتر نیست (Bech، ۲۰۱۴؛ ۲۰۱۵، Aghajanian).

به طور ایده‌آل، کنترل بهینه‌ی صرع باید قبل از بارداری صورت گیرد. Vajda و همکارانش (۲۰۰۸) داده‌هایی از ثبت داروهای ضد صرع در زنان حامله در استرالیا گزارش کردند. ریسک تشنج در صورتی که فرد یک سال قبل از حاملگی هیچ تشنجی نداشته باشد، ۵۰ تا ۷۰ درصد کاهش می‌یابد. اگر مدت بدون تشنج بودن از یک سال بیشتر باشد، فایده‌ای نشان داده نشده است.

مشاوره پیش از بارداری، معمولاً توصیه به رژیم تک دارویی با دارویی که کمترین تراتوژنیسیته را دارد، می‌نماید (Aguglia، ۲۰۰۹؛ Tomson، ۲۰۰۹). همان‌گونه که در فصل ۶۰ با جزئیات بحث شده و در جدول ۸-۲ مشاهده می‌کنید، برخی رژیم‌های تک‌دارویی از بقیه تراتوژن‌تر هستند. از والپوریک اسید، به ویژه، در صورت امکان باید اجتناب کرد. چرا که این دارو دائماً با

کم می‌کند. با وجود تمام این مزایا، نسبت زنان دیابتی که مراقبت قبل از بارداری دریافت می‌کنند، به تعداد مطلوب نرسیده است. Kim و همکارانش (۲۰۰۵)، در مطالعه‌ای که روی ۳۰۰ زن دیابتی انجام دادند، دریافتند که فقط حدود نیمی از آنها، مشاوره قبل از بارداری دریافت نکرده بودند. میزان دریافت مشاوره بدون شک در زنان فقیر و بیمه نشده بسیار پایین‌تر است.

■ صرع

در مقایسه با زنان سالم، زنان مبتلا به اختلالات تشنجی احتمال ناهنجاری‌های ساختاری بیشتری دارند (فصل ۱۲). گزارشات اولیه حاکی است. صرع به خودی خود و بدون توجه به اثرات داروهای ضد تشنج، موجب افزایش میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی می‌شود. با این وجود که مطالعات اخیر، افزایش خطر در زنان درمان نشده را تأیید نکرده است، نمی‌توان کاملاً این موضوع را تأیید کرد، چرا که زنانی که بیماری آنها بدون دارو کنترل می‌شود، عموماً بیماری خفیف‌تری دارند (Cassina، ۲۰۱۲). Fried و همکارانش (۲۰۰۴) یک متاآنالیز طراحی کردند که زنان صرعی (درمان شده یا درمان نشده) را با گروه کنترل مقایسه می‌کرد. در این مطالعه، افزایش میزان ناهنجاری‌ها فقط در زنانی که داروی ضد صرع دریافت می‌کردند نشان داده شد.

هیپاتیت B، مننژیت و هاری، عوارض جانبی در جنین ندارند و در طی حاملگی و قبل از حاملگی کنترااندیکاسیون ندارند. برعکس، واکسن‌های حاوی ویروس زنده، شامل واکسن آبله‌مرغان، سرخک، اوریون، سرخجه، فلج اطفال و تب زرد، در طی حاملگی توصیه نمی‌شوند. همچنین لازم است ۱ ماه یا بیشتر به طور ایده‌آل بین زمان واکسیناسیون و تلاش برای بارداری فاصله باشد. با این وجود تجویز اشتباهی واکسن MMR با واریسلا در طی حاملگی به طور معمول، اندیکاسیونی برای ختم حاملگی محسوب نمی‌شوند. اکثر گزارشات نشان داده‌اند که خطر جنینی این‌ها فقط تئوریک است. ایمنی‌سازی علیه آبله گاوی، سیاه‌زخم و دیگر بیماری‌های بیوتروریستی در صورت شک بالینی باید مورد بحث واقع شود (فصل ۶۴).

در بعضی از عفونت‌ها واکسن وجود ندارد. یک مثال اخیر آن ویروس زیکا است (Brasil, ۲۰۱۶). CDC برای این ویروس، توصیه‌های مسافرتی جهت زنان باردار تدوین کرده است (۲۰۶; Petersen, ۲۰۱۶; Faccini Schuler).

بیماری‌های ژنتیکی

مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (۲۰۱۶) تخمین زده است که ۳٪ کودکانی که در ایالات متحده در هر سال متولد می‌شوند، حداقل دچار یک نقص بدو تولد می‌گردند. نقایص مادرزادی، در حال حاضر علت اصلی مرگ نوزادان به شمار می‌روند و عامل حدود ۲۰٪ از تمامی مرگ‌ها در نوزادان می‌باشند. کارایی مشاوره پیش از بارداری، معمولاً با مقایسه میزان بروز موارد جدید قبل و پس از شروع مشاوره تعیین می‌شود. برخی شرایط مادرزادی که آشکارا از مشاوره سود می‌برند، شامل نقایص لوله عصبی، فنیل‌کتونوری، تالاسمی‌ها، و سایر بیماری‌های شایع در یهودیان شرق اروپاست.

■ شرح حال خانوادگی

رسم شجره‌نامه با نمادهایی که در تصویر ۲-۸ نشان داده شده است، کامل‌ترین روش برای گرفتن شرح حال خانوادگی، به عنوان یک روش غربالگری ژنتیک است. سلامت و وضعیت باروری هر خویشاوند خونی باید از نظر بیماری‌های طبی، عقب‌افتادگی ذهنی، نقایص تولد، ناباروری و از دست دادن حاملگی، بررسی شود. زمینه‌های خاص نژادی، قومی و دینی

خطرناهنجاری مادرزادی ماژور نسبت به داروهای دیگر همراه بوده است (Jentik, ۲۰۱۰; Vajda, ۲۰۱۵). تری متادیون منع مصرف دارد (Aghajanian, ۲۰۱۵). طبق اظهارات Jeha (۲۰۰۵)، آکادمی نورولوژی آمریکا قطع داروهای ضد تشنج را پیش از بارداری و در زنان زیر توصیه می‌کند:

- افرادی که در ۲ تا ۵ سال گذشته دچار تشنج نشده‌اند.
- افرادی که مبتلا به نوع ساده صرع هستند.
- افرادی که هوش و معاینه عصبی آنها طبیعی است.
- کسانی که الکتروانسفالوگرام آنها به دنبال مصرف دارو، طبیعی شده است.

به زنان مصروع توصیه می‌شود که مکمل اسید فولیک ۴mg روزانه مصرف کنند. با این حال کاملاً مشخص نیست که مکمل فولات باعث کاهش ناهنجاری‌های جنینی در زنان حامله تحت درمان با داروی ضد صرع می‌شود. Kjaer و همکاران وی (۲۰۰۸) در مطالعه‌ای دریافتند که خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در جنین‌هایی که در معرض کاربامازپین، فنوباریتال، فنی‌توئین و پریمیدون قرار گرفته بودند، به دنبال مصرف اسید فولیک کاهش می‌یابد. برعکس، Morrow و همکارانش (۲۰۰۹)، در مرکز ثبت حاملگی و صرع انگلیس، نتیجه جنین‌های زنانی که از قبل بارداری فولیک‌اسید مصرف کردند با کسانی که بعد از شروع حاملگی فولیک‌اسید را شروع کردند و کسانی که اصلاً فولیک‌اسید دریافت نکرده بودند را با هم مقایسه کردند. در این مطالعه یک افزایش متناقض ناهنجاری‌های ماژور مادرزادی در کسانی که قبل از شروع بارداری فولیک‌اسید مصرف کرده بودند دیده شد. این محققان نتیجه گرفتند متابولیسم فولات تنها بخشی از مکانیسم ایجاد ناهنجاری در زنان مصرف‌کننده این داروهاست.

■ ایمن‌سازی

مشاوره قبل از بارداری شامل بررسی از نظر ایمنی نسبت به بیماری‌های شایع است. همچنین وابسته به وضعیت سلامت، برنامه‌های مسافرتی، زمان سال، ایمن‌سازی‌های دیگری ممکن است لازم شوند که در فصل ۹ آمده است (جدول ۷-۹). واکسن‌های حاوی توکسئوئید، به عنوان مثال کزاز، یا واکسن‌های حاوی باکتری یا ویروس کشته شده، مثل آنفلوانزا، پنوموکوک،

جدول ۸-۳. شیوع عوارض در نوزادان زنان مبتلا به فنیل کتونوری درمان نشده

عارضه	شیوع (درصد)
سقط خودبخود	۲۴
عقب ماندگی ذهنی	۹۲
میکروسفالی	۷۳
بیماری های مادرزادی قلب	۱۲
محدودیت رشد جنین	۴۰

■ فنیل کتونوری

بیشتر از ۶۰۰ جهش در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز شناخته شده اند. این اختلال، نوعی خطای ارثی در زمینه متابولیسم فنیل آلانین می باشد. این بیماری نمونه ای از این حالت است که جنین بیماری را به ارث نمی برد، ولی ممکن است در اثر تأثیرات بیماری ژنتیکی مادر آسیب ببیند. مادران مبتلا به PKU که رژیم غذایی بدون محدودیت مصرف می کنند، در حالت طبیعی فنیل آلانین زیادی در خون دارند. این اسید آمینه به راحتی از جفت می گذرد و می تواند به ارگان های در حال تکامل جنینی، به ویژه بافت های عصبی و قلبی آسیب برساند (جدول ۸-۳).

با انجام مشاوره پیش از بارداری و پیروی از رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین پیش از بارداری، میزان ناهنجاری های جنینی به میزان چشمگیری کاهش می یابد (Camp, ۲۰۱۴). Vockley, ۲۰۱۴). بنابراین توصیه شده است که غلظت فنیل آلانین خون ۳ ماه قبل از بارداری به سطح نرمال برسد و در طی بارداری در همین حد ثابت بماند (کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷b). سطح مورد نظر فنیل آلانین ۱۲۰ تا ۳۶۰ $\mu\text{mol/L}$ است (Camp, ۲۰۱۴).

■ تالاسمی ها

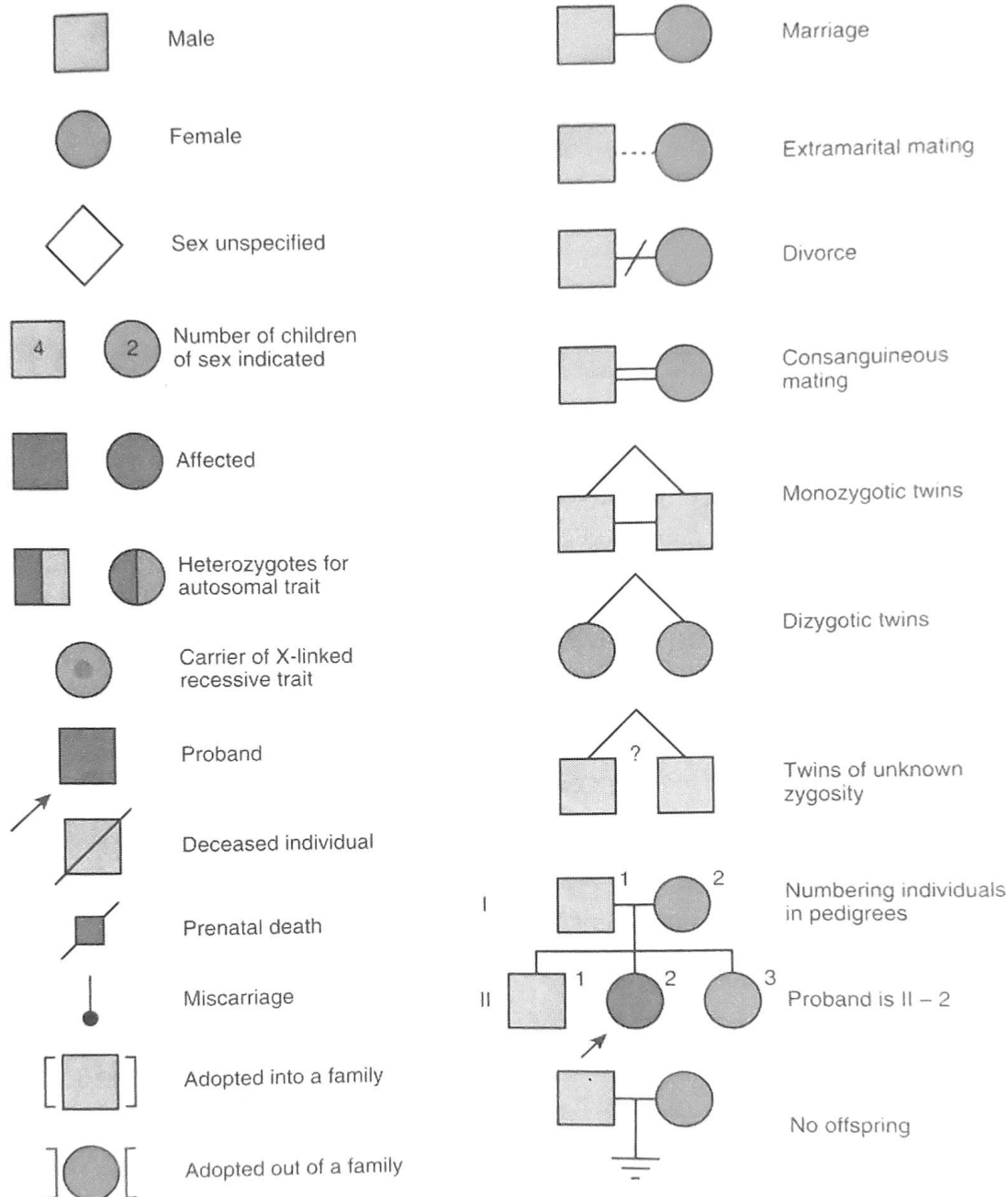
این اختلالات در ساخت زنجیره گلوبین، شایع ترین اختلالات تک ژنی در سراسر جهان به شمار می روند (Vichinsky, ۲۰۱۳). Forget, ۲۰۱۳). حدود ۴۰۰ میلیون نفر، ناقل یک ژن برای یکی از این هموگلوبینوپاتی ها هستند. صدها جهش شناسایی شده اند که موجب سندرم های تالاسمی مختلف و مهم می شوند؛ (فصل ۵۶). در نواحی اندمیک مانند کشورهای مدیترانه ای و کشورهای شرق آسیا، مشاوره و سایر تدابیر پیشگیرانه، میزان بروز موارد

ممکن است نشان دهنده افزایش ریسک بیماری مغلوب خاصی باشند.

با وجود اینکه اکثر زنان می توانند اطلاعاتی در مورد تاریخچه بدهند، اما ممکن است درک آنها محدود باشد. به عنوان مثال مطالعات متعددی نشان داده اند که زنان حامله اغلب نمی توانند گزارشی از نقایص تولد در خانواده بدهند یا اینکه گزارش اشتباهی می دهند. بنابراین هر نقص تولد و بیماری ژنتیکی باید با مطالعه اسناد طبی معتبر، یا تماس با فامیل تأیید و اطلاعات اضافی گرفته شود.

■ نقایص لوله عصبی

بروز نقایص لوله عصبی (NTD)، ۹/۰ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است و در ناهنجاری های ساختمان جنین، بعد از ناهنجاری های قلبی در رده ی دوم قرار دارد (فصل ۱۳). برخی NTD ها، همانند ناهنجاری های مادرزادی قلب، ناشی از جهشی اختصاصی در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز ($677C \rightarrow T$) هستند. برای بررسی این نقص ژنتیکی و سایر نقایص مشابه، مجمع تحقیقات پزشکی در گروه تحقیقات و مطالعات مربوط به ویتامین ها (۱۹۹۱) نشان دادند که در زنانی که یک کودک مبتلا داشتند و مکمل اسید فولیک را پیش از بارداری مصرف کرده بودند، خطر عود NTD به میزان ۷۲٪ کاهش یافت. نکته مهم تر این است که چون بیش از ۹۰٪ از موارد NTD در خانواده هایی بدون سابقه قبلی روی می دهند، Dudas و Czeizel (۱۹۹۲) بعدها نشان دادند که مصرف مکمل، خطر وقوع اولین NTD را کاهش می دهد. بنابراین در حال حاضر توصیه می شود که تمام زنانی که ممکن است حامله شوند، ۴۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم فولیک اسید روزانه به صورت خوراکی قبل از بارداری و در طی سه ماهه اول بارداری مصرف کنند (گروه ضربت خدمات پیشگیری آمریکا، ۲۰۰۹). اضافه کردن فولات به دانه های غلات از سال ۱۹۹۸ اجباری شده است و این کار آزمایی باعث کاهش در نقایص لوله عصبی شده است (Williams, ۲۰۱۵). علی رغم اینکه فواید فولات مکمل قبل از بارداری به خوبی نشان داده شده است، (de Jong-vanden Berg, ۲۰۰۵; Goldberg, ۲۰۰۶) تنها نیمی از زنان در حوالی حاملگی فولات دریافت می کنند. قوی ترین عامل پیش گویی کننده مصرف به نظر می رسد که مشاوره قبل از بارداری با افراد آرایه کننده خدمات بهداشتی باشد.



تصویر ۸-۲. نمادهایی که برای رسم شجره‌نامه به کار می‌روند.

خاص در دسترس است (Kuliev, ۲۰۱۱).

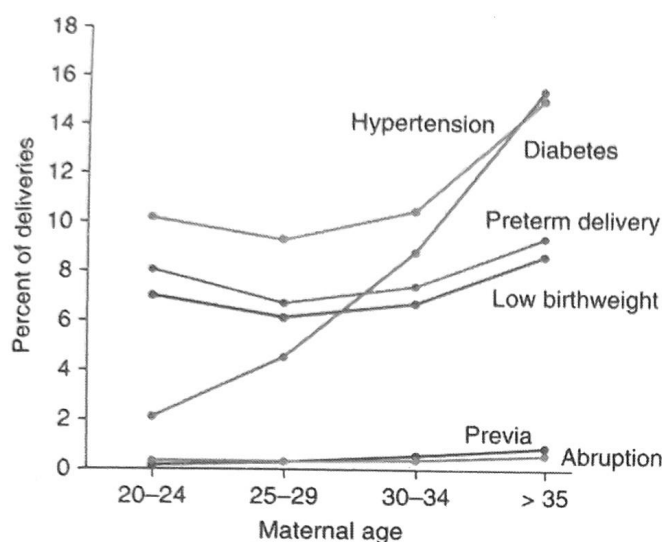
■ افرادی از نسل یهودیان ساکن شرق اروپا

اکثر یهودیان ساکن آمریکای شمالی از نژاد یهودیانی اشکنازی هستند؛ خطر بروز برخی بیماری‌های اتوزومی مغلوب شدید در فرزندان این افراد بالاست. این موارد شامل بیماری تائ ساکس،

جدید را حداقل ۸۰٪ کاهش داده است (Cao, ۲۰۱۳).

کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵a) توصیه می‌نماید اشخاصی که در خویشاوندان خود دارای این بیماری هستند، جهت تعیین وضعیت ناقلی، تحت غربالگری قرار گیرند تا بدین وسیله امکان اخذ تصمیمات آگاهانه پیرامون تولید مثل و مراقبت‌های پره‌ناتال فراهم آید. یک روش تشخیص ژنتیکی تالاسمی پیش از لانه‌گزینی (PGD)^۱، است که همراه با روش‌های کمک باروری می‌باشد. در فصل ۱۴ توضیح داده شده است که PGD در بیماران در معرض خطر سندرم‌های تالاسمی

۱- Preimplantation genetic diagnosis



تصویر ۸-۳. میزان بروز برخی عوارض بارداری براساس سن مادر در ۲۹۵۶۶۷ زنی که در بیمارستان Parkland زایمان کردند.

می‌شود (Niccolai, ۲۰۰۳). متأسفانه به علت اینکه اکثر حاملگی‌ها برنامه‌ریزی نشده‌اند، نوجوانان به ندرت مشاوره قبل از بارداری دریافت می‌کنند.

برعکس، حاملگی در سن بالای ۳۵ سال در حال حاضر حدود ۱۵٪ حاملگی‌ها را در آمریکا تشکیل می‌دهد (Martin, ۲۰۱۲). زنان مسن‌تر بیشتر احتمال دارد، در صدد مشاوره قبل از بارداری برآیند، که می‌تواند به دلیل عقب‌افتادن حاملگی و درخواست برای بهترین نتیجه ممکن باشد، یا به این علت که فرد تصمیم دارد تحت درمان‌های ناباروری قرار گیرد. بعضی مطالعات، شامل داده‌ها از بیمارستان پارکلند، در تصویر ۸-۳ نمایش داده شده‌اند، که نشان می‌دهند که بعد از ۳۵ سالگی احتمال خطر عوارض مامایی و مورتالیتی و موربیدیتی حین حاملگی افزایش می‌یابد (Waldenström, ۲۰۱۵؛ Genninghum, ۱۹۹۵). زنان مسن‌تری که یک بیماری مزمن دارند، یا آنهایی که از نظر جسمی ضعیف هستند، معمولاً واضحاً در معرض خطر هستند. برای زنان سالم از نظر فیزیکی و بدون بیماری طبی، خطر بسیار کمتر از آن چیزی است که قبلاً گزارش شده بود.

گوشه، سیستمیک فیبروزیس، کاناوان، دیس اتونومی خانوادگی، موکولیدوز IV، نیمن پیک تیپ A، آنمی فانکونی گروه C و سندرم بلوم است. دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷a و ۲۰۱۶c) توصیه به مشاوره قبل از بارداری و غربالگری برای این بیماری‌ها در این گروه کرده است. فراوانی حامل‌ها و خصوصیات این موارد در فصل ۱۴ آمده است.

شرح حال تولیدمثل

در طی غربالگری قبل بارداری پرسش‌هایی در مورد ناباروری، نتایج غیرطبیعی بارداری، مانند سقط، بارداری نابجا، از دست دادن مکرر محصولات بارداری، و عوارض مامایی مثل سزارین، پره‌اکلامپسی، جداشتگی جفت و زایمان زودرس باید پرسیده شود (Stubblefield, ۲۰۰۸). همان‌طور که در فصل ۳۵ بحث شده است، اطلاعات در مورد تولد نوزاد مرده، به خصوص مهم است. به عنوان مثال Korteweg و همکارانش (۲۰۰۸) در ۱۳ درصد موارد نوزادهای متولد مرده که تعیین کاریوتیپ شدند، ناهنجاری‌های کروموزومی یافتند. اخیراً Reddy و همکارانش (۲۰۱۲) تأیید کردند که آنالیز ریزآرایه‌های کروموزومی (CMA) کشف بهتر ناهنجاری‌های ژنتیکی را نسبت به انجام کاریوتیپ استاندارد امکان‌پذیر می‌کند، اولاً به خاطر اینکه بافت غیرزنده می‌تواند برای این آنالیز استفاده شود. CMA در فصل ۱۳ توضیح داده شده و مصور شده است. شناسایی ناهنجاری‌های ژنتیکی در تولد نوزاد مرده، می‌تواند به تعیین ریسک عود کمک کند، همچنین کمکی باشد به مدیریت قبل بارداری و حین بارداری در این حاملگی‌ها.

سن والدین

■ سن مادر

سن مادر در هر دو انتهای طیف باروری، قادر است بر بارداری تأثیر بگذارد. در ابتدا مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در سال ۲۰۱۰ اعلام کرد که ۲۳/۴٪ تولدها در آمریکا از زنان ۱۵ تا ۱۹ ساله بوده است (Martin, ۲۰۱۲). این نوجوانان بیشتر در معرض آنمی، زایمان زودرس، و پره‌اکلامپسی نسبت به زنان ۲۰ تا ۳۵ ساله هستند (Usta, ۲۰۰۸). بروز بیماری‌های منتقله از راه جنسی که در نوجوانان شایع‌تر است، حتی در طی حاملگی بیشتر

مشاهده نشد.

■ سن پدر

سابقه والدین (پدر و مادر) اطلاعات اپی‌ژنومیک را که در توالی DNA وجود ندارد، اعمال اثر می‌دهد. این موارد مثل تنوع در میتوکندریون سیتوزین اسپرم و تخمک و مکانیسم‌های دیگر می‌باشد (۲۰۱۴؛ Lane، ۲۰۱۵؛ Cedars). شاید یک مثال ارتباط احتمالی بین افزایش سن پدر و وضعیت‌های عصبی روانی پیچیده باشد (۲۰۱۵؛ Malaspina). هر چند نرخ بروز آن دسته از بیماری ژنتیکی که به دنبال جهش‌های اتوزومال مغلوب جدید در مردان مسن تظاهر می‌کنند افزایش یافته است، اما این نرخ هنوز پایین می‌باشد (فصل ۱۳). لزوم انجام یا عدم انجام بررسی سونوگرافیک هدف‌دار در مادران یا پدران با سن بالا، مورد بحث است.

سابقه اجتماعی

■ سیگار و استعمال مواد تفریحی

عوامل خطر ساز جنینی مربوط به مصرف الکل، ماری‌جوانا، کوکائین، آمفتامین‌ها و هروئین در فصل ۱۲ ذکر شده‌اند. اولین اقدام برای پیشگیری از انواع آسیب‌های جنینی ناشی از مواد مخدر، اعتراف صادقانه مادر در مورد استفاده از این مواد است (۲۰۱۷c؛ ACOG). سؤالاتی که در مورد استفاده از مواد هستند، بایستی بدون لحن قضاوتی باشند. بیمار الکلی را می‌توان با پرسیدن سؤالات مطالعه شده TACE شناسایی کرد؛ (دانشکده زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۳). غربالگری شامل چهار سؤال مختلف به شرح زیر می‌باشد: تحمل به الکل (Tolerance)، آزردگی شدن از اظهار نظر سایرین درباره نوشیدن آنها (Annoyed)، تلاش جهت ترک (Cut down)، و سابقه نوشیدن صبحگاهی الکل (Eye opener).

در مطالعه‌ای که در کانادا بر روی بیش از ۱۰۰۰ زن پس از وضع حمل انجام گرفت، Tough و همکاران وی (۲۰۰۶) دریافتند درصد بالایی از زنان، به موازات تلاش برای بارداری، الکل مصرف می‌نموده‌اند. حدود نیمی از زنانی که برای بارداری برنامه‌ریزی کرده بودند، در اوایل بارداری و قبل از آن که بدانند باردار هستند، به طور متوسط روزانه ۲/۲ بار الکل مصرف نموده بودند. Bailey و همکاران وی (۲۰۰۸) دریافتند که

به طور کلی میزان مرگ‌ومیر مادران در زنان بالای ۳۵ سال بیشتر است. در مقایسه با زنان دهه ۲۰، زنان ۳۵ تا ۳۹ ساله، ۲/۵ برابر و زنان ۴۰ ساله و بالاتر ۵/۳ برابر، احتمال مورتالیتی مرتبط با حاملگی دارند (Geller، ۲۰۰۶). Creanga و همکارانش (۲۰۱۵) مرگ‌های مرتبط با بارداری را در ایالات متحده از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۰ بررسی کردند. گرچه خانم‌های بالاتر از ۳۵ سال کمتر از ۱۵ درصد تمام تولدهای زنده را تشکیل می‌دادند ولی ۲۷ درصد از مرگ‌های مادری مربوط به این گروه بود. برای جنین، خطرات وابسته به سن مادر از موارد زیر منشأ می‌گیرند: (۱) نیاز به القای زایمان پیش از ترم به علت عوارض فشارخون یا دیابت مادر، (۲) زایمان زودرس خودبخودی، (۳) اختلالات رشد جنین به علت بیماری‌های مزمن مادر یا حاملگی چندقلویی، (۴) آنابلوئیدی جنینی و (۵) حاملگی با کمک روش‌های کمک باروری.

تکنیک‌های کمک به باروری

زنان مسن‌تر دارای مشکلات باروری هستند. اگرچه میزان بروز دوقلوهای دو تخمکی با افزایش سن مادر بالا می‌رود، ولی مهمترین علت بارداری چند قلو در زنان مسن‌تر، در حال حاضر بارداری به کمک روش‌های باروری کمکی (ART) و القای تخمک‌گذاری می‌باشد. طبق گزارش مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، (CDC) ۳۰ تا ۴۰ درصد از زایمان‌های چندقلویی در ایالات متحده در سال ۲۰۰۵، حاصل فناوری‌های کمک به بارداری (Sunderan، ۲۰۱۵) بوده‌اند.

زایمان‌های چند قلو، مسئول بخش عمده مرگ و میر و ناخوشی‌های مربوط به زایمان پره‌ترم هستند عوارض دیگر مامایی، شامل جفت سرراهی، جداشدگی جفت و پره‌اکلامیسی از دیگر خطرات همراه با بارداری هستند (Qin، ۲۰۱۶؛ ۲۰۱۷؛ Lukes).

نهایتاً، تجربه نشان داده است که تکنیک‌های کمکی بارداری باعث افزایش ناهنجاری‌های مادرزادی عمده می‌شوند. Davis و همکارانش (۲۰۱۲) گزارش کردند که از ۳۰۸،۹۷۴ تولد در جنوب استرالیا، ۸/۳ درصد نوزادانی که با روش‌های کمک باروری، ساخته شده بودند، نقایص مازور تولد داشتند. در این آنالیز، بعد از یکسان‌سازی از نظر سن مادر و ریسک فاکتورهای دیگر، تزریق اینتراستیوپلاسمیک هم‌چنان به عنوان یک عامل خطر مهم برای ناهنجاری‌ها باقی ماند، اما در گروه IVF تفاوتی

اختلالات الکترولیتی، آریتمی‌های قلبی و پاتولوژی‌های دستگاه گوارش در مادر را بالا می‌برند (Becker, ۱۹۹۹). در این موارد، عوارض وابسته به حاملگی شامل وزن کم نوزاد هنگام تولد، کوچک بودن محیط سر نوزاد، میکروسفالی و کوچک بودن برای سن حاملگی بیشتر مشاهده می‌شود (Kouba, ۲۰۰۵).
برعکس، چاقی با عوارض مادری متعددی همراه است. همان‌گونه که در فصل ۴۸ آمده است این موارد شامل پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، اختلالات زایمان، زایمان سزارین و مشکلات جراحی هستند (دانشکده زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۵b). به نظر می‌رسد چاقی با تعدادی از آنومالی‌های ساختاری جنینی همراه باشد (Stothard, ۲۰۰۹).

■ ورزش

زنان بارداری که شرایط خوبی دارند، می‌توانند در سراسر بارداری به ورزش ادامه دهند (کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۷d). شواهدی مبنی بر خطرناک بودن ورزش در دوران بارداری وجود ندارد (فصل ۹). با پیشرفت بارداری، مشکلات تعادلی و شل شدن مفاصل، فرد را مستعد آسیب ارتوپدیک می‌نمایند. بایستی به زنان توصیه کرد که تا حد خستگی شدید ورزش نکنند، به پشت ن خوابند، از فعالیت‌هایی که نیاز به تعادل مناسبی دارند بپرهیزند، دفع حرارت و جایگزینی مایعات را در نظر داشته باشند، و در آب و هوای بد ورزش نکنند.

■ خشونت همسر

بارداری می‌تواند مشکلات بین فردی را تشدید نموده و خطر بدرفتاری همسر را افزایش دهد. ۳۲۴۰۰۰ زن در سال در طی بارداری مورد بدرفتاری قرار می‌گیرند (کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۲). همان‌طور که در فصل ۴۷ بحث شده است، خشونت همسر با افزایش خطر عوارض بارداری شامل موارد زیر، همراه بوده است: فشارخون بالا، خونریزی واژینال، تهوع استفراغ بارداری، زایمان زودرس، و نوزادان با وزن کم هنگام تولد (Silverman, ۲۰۰۶). به علت اینکه خشونت خانگی می‌تواند در طی بارداری افزایش یابد، (حتی ممکن است منجر به دیگرکشی شود)، دوره قبل از بارداری زمان مناسبی برای غربالگری و در صورت لزوم تداخل است (Cheng, ۲۰۱۰). همان‌طور که در فصل ۹ نشان داده شده است، کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۲) توصیه‌ها و منابعی برای غربالگری

میزان مصرف الکل و ماری‌جوانا توسط مردان، پس از بارداری همسرشان تغییر نمی‌نماید. شیوع و الگوی چنین رفتارهایی، واضحاً بر نقش مشاوره پیش از بارداری تأکید می‌نماید.
اخیراً ۲۰ میلیون زن در ایالات متحده سیگار می‌کشند (مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۴). کشیدن سیگار در بارداری، به طور دایم با عوارض ناگوار پری‌ناتال متعددی همراه بوده است. که در فصل ۱۲ فهرست شده‌اند. این خطرات به طور قابل توجهی با توقف سیگارکشیدن قبل از باروری کاهش می‌یابند. که نشان‌دهنده اهمیت غربالگری برای مصرف تنباکو در طی دوره قبل بارداری و بارداری است (فصل ۹).

■ مواجهات محیطی

هر فردی در معرض مواد محیطی قرار دارد، ولی خوشبختانه تنها تعداد اندکی از این مواد بر نتایج بارداری تأثیر دارند (Windham, ۲۰۰۸). تماس با ارگانوسم‌های عفونی و مواد شیمیایی بیشترین خطر را به همراه دارد. و این عوارض با جزئیات در فصل ۶۴ و ۶۵ بحث شده‌اند. همین‌طور، برخورد با مواد شیمیایی ممکن است خطراتی برای جنین و مادر داشته باشد. همان‌طور که در فصل ۹ و ۱۲ بحث شده است، قرارگرفتن بیش از حد در معرض متیل جیوه یا سرب با اختلالات پیشرفت سیستم عصبی همراه است. در گذشته نگرانی‌هایی در مورد برخورد معمول روزانه با میدان‌های الکترومغناطیسی مثل خطوط انتقال برق فشار قوی، پتوهای الکتریکی، اجاق میکروویو و تلفن‌های همراه وجود داشت. خوشبختانه، شواهدی وجود ندارد که در حیوانات یا انسان، مواجهه با میدان‌های مختلف الکترومغناطیسی باعث اثرات نامطلوب بر روی جنین گردد (Robert, ۱۹۹۹). شوک الکتریکی در فصل ۴۷ مورد بحث قرار گرفته است.

■ رژیم غذایی

بیکا (هرزه‌خواری) علاقه به خوردن یخ، پودر رختشویی، خاک، اشغال و یا سایر مواد غیر خوراکی است. با وجود اینکه خوردن این مواد بدون خاصیت می‌تواند جایگزین غذای سالم شود، باید از آن پرهیز کرد (فصل ۹). در برخی موارد، این حالت یک پاسخ فیزیولوژیک نامعمول نسبت به کمبود آهن می‌باشد. اغلب رژیم‌های گیاه‌خواری، دارای کمبود پروتئین هستند که این امر را می‌توان با افزایش مصرف تخم مرغ و پنیر برطرف کرد. کم‌اشتهایی و پراشتهایی عصبی، شانس ایجاد کمبود تغذیه‌ای،

جدول ۸-۴. موضوعات انتخاب شده جهت مشاوره قبل بارداری		
وضعیت بالینی	فصل مرجع	توصیه‌هایی برای مشاوره پیش از بارداری
برخورد با عوامل محیط	فصل ۹ و ۱۲	میل جیوه: پرهیز از کوسه، اره ماهی، شاه‌ماهی، و ماهی تایل. پرهیز از خوردن بیش از ۱۲ اونس یا ۲ وعده ماهی کنسرو شده یا بیش از ۶ اونس albacore در هر هفته. سرب: در صورت وجود عامل خطر اندازه‌گیری می‌شود و در صورت نیاز درمان می‌شود.
وزن غیرطبیعی	فصل ۴۸ و ۶۱	محاسبه سالانه BMI (شکل ۴۸-۱) $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$: مشاوره جهت رژیم غذایی. انجام آزمایش دیابت و سندرم متابولیک در صورت وجود اندیکاسیون. در نظر گرفتن کاهش وزن قبل از بارداری $BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$: ارزیابی اختلالات تغذیه‌ای
بیماری‌های قلبی - عروقی	فصل ۴۹ فصل ۱۲	مشاوره در مورد خطرات قلبی در دوران بارداری، توضیح مواردی که بارداری طی آن کنترایندیکه است. صحبت در مورد اثرات تراتوژن وارفارین، مهارکننده‌های ACE و ARB، و در صورت امکان، تعویض این داروها با داروهایی که خطر کمتری دارند حین برنامه‌ریزی برای باردار شدن. ارائه مشاوره ژنتیک به افرادی که دچار ناهنجاری‌های مادرزادی قلب هستند (جدول ۴-۴۹).
هیپر تانسیون مزمن	فصل ۵۰	مشاوره در مورد خطرات خاص در دوران بارداری. ارزیابی افراد مبتلا به هیپر تانسیون طولانی‌مدت از حیث هیپرتروفی بطنی، رتینوپاتی و بیماری‌های کلیوی. کنترل بهینه‌ی فشارخون. اگر نیاز به درمان دارویی وجود دارد دارویی استفاده شود که در بارداری مناسب است.
آسم	فصل ۵۱	مشاوره در مورد خطرات آسم در دوران بارداری. بهینه‌سازی عملکرد ریه و ارائه یک روش مؤثر پیشگیری از بارداری در این مدت. درمان آسم مزمن در زنانی که در مرحله درمان دارویی قرار دارند.
ترومبوفیلی	فصل ۵۲	پرسش در مورد سابقه وقایع ترومبوتیک یا عواقب ناگوار بارداری در فرد یا خانواده وی. در صورت وجود سابقه مزبور، ارائه مشاوره و غربالگری افرادی که قصد باردار شدن دارند، ارائه مشاوره و رژیم ضدانعقادی مناسب.
بیماری کلیوی	فصل ۵۳ فصل ۱۲	ارائه مشاوره پیرامون برخی خطرات خاص در طول بارداری. کنترل فشارخون در حد بهینه قبل لقاح. صحبت با بیمارانی که عوامل مهارکننده ACE یا ARB مصرف می‌کنند، پیرامون خواص تراتوژن این داروها و ارائه یک روش مؤثر پیشگیری از بارداری در طول مصرف داروهای مزبور، و تعویض این داروها پیش از باردار شدن.
بیماری‌های دستگاه گوارش	فصل ۵۴ فصل ۱۲	بیماری التهابی روده (IBD): ارائه مشاوره به زنان مبتلا، پیرامون خطر کاهش باروری و خطر عواقب ناگوار بارداری. صحبت با بیمار در مورد خواص تراتوژن متوترکسات و سایر داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی ارائه یک روش مؤثر پیشگیری از بارداری در طول مصرف این داروها و حتی‌الامکان تعویض داروهای مزبور پیش از باردار شدن.
بیماری‌های کبدی - صفراوی	فصل ۵۵	هپاتیت B: واکسیناسیون تمام زنان پرخطر پیش از بارداری (جدول ۷-۹). ارائه مشاوره به ناقلین مزمن پیرامون راه‌های جلوگیری از انتقال بیماری به جنین یا همسر، درمان در صورت لزوم. هپاتیت C: غربالگری زنان پرخطر، ارائه مشاوره به زنان مبتلا پیرامون خطرات بیماری و انتقال آن، ارجاع بیمار جهت درمان، صحبت با وی پیرامون چگونگی درمان در طول بارداری و ارائه یک روش مؤثر پیشگیری از بارداری.

جدول ۸۴. موضوعات انتخاب شده جهت مشاوره قبل بارداری (ادامه)		
وضعیت بالینی	فصل مرجع	توصیه‌هایی برای مشاوره پیش از بارداری
بیماری‌های خونی	فصل ۵۶	آنمی کم‌خون: در صورت وجود تجویز آهن مکمل. بیماری سلول‌های داسی‌شکل: غربالگری تمام زنان سیاه‌پوست. ارائه مشاوره به افراد ناقل یا مبتلا، انجام آزمایش بر روی همسر در صورت تمایل. تالاسمی‌ها: غربالگری زنانی که اصالتاً اهل آسیای جنوب شرقی یا حوزه مدیترانه هستند.
دیابت	فصل ۵۷	بهینه ساختن کنترل دقیق گلوکز، جهت کاهش اثرات تراتوژن هیپرگلیسمی. ارزیابی بیمار از لحاظ آسیب اندام انتهایی مثل قطع مصرف ACEI رتینوپاتی، نفروپاتی، هیپرتانسیون و غیره.
بیماری‌های تیروئید	فصل ۵۸	غربالگری افرادی که دارای علائم بیماری‌های تیروئیدی هستند. اطمینان از وجود ید کافی در رژیم غذایی. درمان هیپرتیروئیدیسم یا هیپوتیروئیدیسم آشکار ارائه مشاوره پیرامون خطر عواقب ناگوار بارداری
بیماری‌های بافت همبند	فصل ۵۹ فصل ۱۲	RA: ارائه مشاوره پیرامون خطر شعله‌ور شدن بیماری پس از باردارشدن. صحبت با بیمار پیرامون اثرات تراتوژن متوترکسات و فلوئورید و اثرات احتمالی سایر داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی. تعویض آنها پیش از باردارشدن. توقف مصرف عوامل NSAID از هفته ۲۷ بارداری. SLE: ارائه مشاوره پیرامون خطرات بیماری در دوران بارداری. رساندن بیمار به شرایط مطلوب و صحبت با بیمار پیرامون اثرات تراتوژن داروهای مایکوفنولات مفیتیل و سیکلوفسفامید و نیز اثرات احتمالی داروهای جدیدتر تعدیل‌کننده سیستم ایمنی. در صورت امکان، تعویض این داروها پیش از باردارشدن.
اختلالات روانی	فصل ۶۱	افسردگی: غربالگری از نظر علائم افسردگی. در افراد مبتلا، ارائه مشاوره پیرامون خطرات درمان و نیز خطرات عدم درمان و تشدید بیماری در طول بارداری و دوران نقاس.
بیماری‌های عصبی	فصل ۶۰	اختلالات تشنجی: بهینه ساختن کنترل تشنج با درمان تک‌دارویی در صورت امکان
بیماری‌های پوستی	فصل ۱۲	صحبت با بیمار پیرامون اثرات تراتوژن ایزوترتینوئین و اترتینات؛ پیشگیری مؤثر از بارداری در طول مصرف داروهای مزبور و لزوم تغییر این داروها پیش از باردارشدن
سرطان	فصل ۶۳	ارائه مشاوره پیرامون حفظ باروری فرد پیش از درمان سرطان و نیز کاهش باروری پس از مصرف برخی داروها. توضیح در مورد مناسب بودن بارداری با نیاز به درمان سرطان و پیش‌آگهی بیماری
بیماری‌های عفونی	فصل ۶۴	آنفلوآنزا: واکسیناسیون زنانی که در فصل آنفلوآنزا باردار خواهند بود؛ واکسیناسیون زنان پرخطر پیش از فصل آنفلوآنزا مالاریا: مشاوره جهت پرهیز از مسافرت به نواحی اندمیک در دوران بارداری. در صورت عدم امکان، ارائه یک روش پیشگیری از بارداری مؤثر در طول مسافرت یا کمپروویلاکسی برای افرادی که جهت بارداری برنامه‌ریزی کرده‌اند. ویروس زیکا: محدودیت‌های مسافرتی CDC را ببینید. سرخچه: غربالگری از لحاظ وضعیت ایمنی فرد بر علیه سرخچه. در صورتی که فرد غیرایمن است، واکسینه شود و ارائه مشاوره پیرامون لزوم پیشگیری از بارداری در سه ماه آینده. Tdap: کزاز، دفتری، سیاه‌سرفه: به روز نمودن واکسیناسیون، در تمام زنانی که در سنین باروری به سر می‌برند. وارسل: پرسش پیرامون وضعیت ایمنی فرد، در صورت غیرایمن بودن فرد، انجام واکسیناسیون

جدول ۸۴. موضوعات انتخاب شده جهت مشاوره قبل بارداری (ادامه)		
وضعیت بالینی	فصل مرجع	توصیه‌هایی برای مشاوره پیش از بارداری
STDها	فصل ۶۵	سوزاک، سیفلیس، عفونت کلامیدیایی: غربالگری زنان پرخطر و درمان در صورت وجود اندیکاسیون
		HIV: غربالگری زنان در معرض خطر، ارائه مشاوره به زنان مبتلا در خصوص خطرات بیماری در طول بارداری و انتقال بیماری به جنین. صحبت با بیمار پیرامون آغاز درمان پیش از بارداری جهت کاهش خطر انتقال بیماری. ارائه یک روش پیشگیری از بارداری مؤثر به بیمارانی که نمی‌خواهند باردار شوند.
		HPV: غربالگری فرد از طریق پاپ اسمیر. براساس دستورالعمل (فصل ۶۳). واکسیناسیون بیماران در صورت تمایل.
		HSV: غربالگری سرولوژیک زنان بدون علامتی که شریک جنسی آنها مبتلا به بیماری است. ارائه مشاوره به زنان مبتلا در خصوص خطر انتقال بیماری به جنین و ارائه روش‌های پیشگیری از انتقال بیماری در سه ماهه سوم بارداری و هنگام زایمان.
		ACE: آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین؛ ARB: مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین؛ ACOG: انجمن متخصصین زنان و مامایی آمریکا؛ BMI: شاخص توده بدنی؛ HPV: پاپیلوما ویروس انسانی؛ HIV: ویروس نقص ایمنی انسان؛ HSV: ویروس هرپس سیمپلکس؛ SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک؛ STD: بیماری‌های منتقله از راه جنسی؛ RA: آرتریت روماتوئید؛ NSAID: داروی ضد التهابی غیراستروئیدی. HTN: فشارخون بالا. CDC: مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها.

زنان حامله و غیرحامله در معرض خشونت خانگی فراهم کرده است.

تست‌های غربالگری

برخی تست‌های آزمایشگاهی، ممکن است در ارزیابی خطر و جلوگیری از عوارض در طی دوران بارداری مفید باشند. این تست‌ها، شامل تست‌های اولیه‌ای هستند که معمولاً در طی مراقبت پره‌ناتال انجام می‌شوند (فصل ۹). تست‌های اختصاصی بیشتری ممکن است جهت ارزیابی زنان با بیماری‌های مزمن طبی کمک‌کننده باشد. مثال‌هایی برای این موارد و تست‌های کمک‌کننده به ارزیابی در جدول ۴-۸ آمده است. در بسیاری از این موارد، بهبود شرایط مادر قبل از لقاح به بهترین نتیجه حاملگی کمک می‌کند. Cox و همکارانش (۱۹۹۲)، نتیجه ۱۰۷۵ حاملگی پرخطر، که بررسی شده بودند را مطالعه کردند. آنها گزارش کردند که ۲۴۰ زن با فشارخون بالا، اسم و بیماری کلیوی، تیروئیدی، یا قلبی، نتیجه حاملگی بهتری نسبت به حاملگی‌های قبلی خود داشتند.

- Cunningham FG, Leveno KJ: Childbearing among older women—the message is cautiously optimistic. *N Engl J Med* 333:953, 1995
- Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832, 1992
- D'Angelo D, Williams L, Morrow B, et al: Preconception and interconception health status of women who recently gave birth to a live-born infant—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 reporting areas, 2004. *MMWR* 56(10):1, 2007
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 366(19):1803, 2012
- de Jong-van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al: Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 192:121, 2005
- Forger BG, Bunn HF: Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(2):a011684, 2013
- Fried S, Kozier E, Nulman I, et al: Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 27(3):197, 2004
- Geller SE, Cox SM, Callaghan WM, et al: Morbidity and mortality in pregnancy: laying the groundwork for safe motherhood. *Womens Health Issues* 16:176, 2006
- Goldberg BB, Alvarado S, Chavez C, et al: Prevalence of periconceptional folic acid use and perceived barriers to the postpartum continuance of supplemental folic acid: survey results from a Teratogen Information Service. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 76:193, 2006
- Guttmacher Institute: State facts about unintended pregnancies. 2015. Available at: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/state-facts-about-unintended-pregnancy>. Accessed April 5, 2016
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 78:1692, 2012
- Jack BW, Attrash H, Coonrod DV, et al: The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol* 199(6 Suppl 2):S266, 2008
- Jack BW, Campanile C, McQuade W, et al: The negative pregnancy test. An opportunity for preconception care. *Arch Fam Med* 4:340, 1995
- Jeha LE, Morris HH: Optimizing outcomes in pregnant women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 72:928, 2005
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al: Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 362(23):2185, 2010
- Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al: Recommendations to improve preconception health and health care—United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR* 55(6):1, 2006
- Kim C, Ferrara A, McEwen LN, et al: Preconception care in managed care: the translating research into action for diabetes study. *Am J Obstet Gynecol* 192:227, 2005
- Kitzmillier JL, Block JM, Brown FH, et al: Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31(5):1060, 2008
- Kitzmillier JL, Gavin LA, Gin GD, et al: Preconception care of diabetics. *JAMA* 265:731, 1991
- Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al: Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Epilepsia* 49(1):98, 2008
- Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, et al: Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol* 111(4):865, 2008
- Kouba S, Hällström T, Lindholm C, et al: Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 105:255, 2005
- Kuliev A, Pakhalchuk T, Verlinsky O, et al: Preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies. *Hemoglobin* 35(5-6):547, 2011
- Lane M, Robker RL, Robertson SA: Parenting from before conception. *Science* 345(6198):756, 2014
- Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, et al: Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health* 26:11, 2014
- Leguizamón G, Igarzabal ML, Recce EA: Periconceptional care of women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:225, 2007
- Luke B: Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility and with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol* 217:270, 2017
- Mailliot F, Cook P, Lilburn M, et al: A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inher Metab Dis* 30:198, 2007
- Malaspina D, Gilman C, Kranz TM: Paternal age and mental health of offspring. *Fertil Steril* 103(6):1392, 2015
- Marun JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 61(1):1, 2012
- Aghajanian P, Gupta M: Helping your epileptic patient. *Contemp OB/GYN* 60:10, 2015
- Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al: Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 50:7, 2009
- Amant F, Vandenbroucke T, Verhecke M, et al: Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 373(19):1824, 2015
- American Academy of Pediatrics: Maternal phenylketonuria. *Pediatrics* 122:445, 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Intimate partner violence. Committee Opinion No. 518, 2012
- American College of Obstetricians and Gynecologists: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. Committee Opinion No. 496, August 2011, Reaffirmed 2013
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Hemoglobinopathies in pregnancy. Practice Bulletin No. 78, January 2007, Reaffirmed 2015a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Obesity in pregnancy. Committee Opinion No. 549, January 2013, Reaffirmed 2015b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Pregestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 60, March 2005, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Reproductive life planning to reduce unintended pregnancy. Committee Opinion No. 654, February 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for fetal aneuploidy. Practice Bulletin No. 163, March 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691, March 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of women with phenylketonuria. Committee Opinion No. 636, June 2015, Reaffirmed 2017b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Marijuana use during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 722, July 2015, Reaffirmed 2017c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Physical activity and exercise during pregnancy and postpartum period. Committee Opinion No. 650, December 2015, Reaffirmed 2017d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The importance of preconception care in the continuum of women's health care. Committee Opinion No. 313, September 2005, Reaffirmed 2017e
- Bailey JA, Hill KG, Hawkins JD, et al: Men's and women's patterns of substance use around pregnancy. *Birth* 35:1, 2008
- Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al: Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 349:g5159, 2014
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, et al: Eating disorders. *N Engl J Med* 340:14, 1999
- Brasil P, Pereira JP, Gabaglia CR, et al: Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med* 375(24):2321, 2016
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al: Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med* 163(3):153, 2015
- Camp KM, Paris MA, Acosta PB, et al: Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 112(2):87, 2014
- Cao A, Kan YW: The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(2):a011775, 2013
- Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, et al: Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 39:50, 2013
- Cedars MI: Introduction: childhood implications of parental aging. *Fertil Steril* 103(6):1379, 2015
- Centers for Disease Control and Prevention: Women and smoking. 2014. Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/pdfs/fs_women_smoking_508.pdf. Accessed April 5, 2016
- Centers for Disease Control and Prevention: Preconception health and health care. 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/preconception/index.html>. Accessed April 5, 2016
- Centers for Disease Control and Prevention: Birth defects. 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html>. Accessed April 5, 2016
- Cheng D, Horon IL: Intimate-partner homicide among pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 115(6):1181, 2010
- Cox M, Whittle MJ, Byrne A, et al: Prepregnancy counseling: experience from 1075 cases. *BJOG* 99:873, 1992
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol* 125:5, 2015

فصل ۹



مراقبت‌های پره‌ناتال @khu_medical

تشخیص بارداری

ارزیابی پره‌ناتال اولیه

ویزیت‌های پره‌ناتال بعدی

مشاوره تغذیه

مشکلات رایج

دریافت نکردند یا به اندازه کافی دریافت نکردند به ترتیب ۴/۳، ۷/۵ و ۹/۷ درصد بود (childTrends, 201۴). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۰۰) گواهی‌های تولد مربوط به سال‌های ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۷ را بررسی کرد و نتیجه گرفت که نیمی از زنانی که مراقبت‌های تأخیری دریافت داشته و یا اصلاً مراقبت نشده بودند، تمایل به شروع زودتر مراقبت‌ها داشته‌اند. علل مراقبت پره‌ناتال ناکافی، بسته به گروه اجتماعی و نژادی، سن، و روش پرداخت متفاوت است. شایع‌ترین دلیل ذکر شده این بوده، که مادر از بارداری خود بی‌اطلاع بوده است. دلیل دوم، کمبود پول یا بیمه لازم برای این مراقبت‌ها بوده است، و دلیل سوم، ناتوانی در رسیدن به قرارهای ملاقات ذکر شده است.

■ کارایی مراقبت‌های پره‌ناتال

مراقبت‌های طراحی شده در اوایل سال‌های ۱۹۰۰، بیشتر بر کاهش میزان بالای مرگ‌ومیر مادران، متمرکز بودند. بدون شک این مراقبت‌ها باعث کاهش چشمگیر از میزان ۶۹۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ تولد، در سال ۱۹۲۰ به ۵۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ در سال ۱۹۵۵ شد (Loudon, ۱۹۹۲). کم بودن میزان مرگ‌ومیر مادران در حال حاضر به میزان ۱۰ تا ۱۵ در هر ۱۰۰/۰۰۰ تولد احتمالاً به علت به کارگیری زیاد مراقبت‌های پره‌ناتال است (Xu, ۲۰۱۰). در حقیقت Breg و همکارانش (۲۰۱۰) در آنالیز داده‌های خود از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۵، با استفاده از نظام پایش مرگ‌ومیر حاملگی (PRAMS)، دریافتند که شانس مرگ‌ومیر در زنانی که مراقبت‌های پره‌ناتال دریافت نمی‌کنند، ۵ برابر بیشتر است.

مطالعات دیگری وجود دارند که میزان کارایی مراقبت‌های پره‌ناتال را ارزیابی می‌کنند. در مطالعه‌ای که بر روی تقریباً ۲۹ میلیون تولد انجام شد، احتمال تولد پیش از موعد، مرده‌زایی، مرگ زودرس و دیررس نوزادی و مرگ در دوره شیرخوارگی با کاهش مراقبت پره‌ناتال رابطه خطی داشت و افزایش می‌یافت (Partridge, ۲۰۱۲). Leveno و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۹ متوجه شدند که کاهش قابل ملاحظه در تولدهای نارس در

مرز بین سلامت و بیماری در بارداری کمتر مشخص است و بنابراین، بر این اساس لازم است بیماران باردار تحت مراقبت‌های شدید قرار گیرند و از نظر علائم نامساعد مرتب کنترل شوند.

J. Whitridge Williams

براساس تأکید ویلیامز، مراقبت پره‌ناتال بسیار مهم است. همان‌گونه که آکادمی اطفال آمریکا و دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷)، بیان کرده است، یک برنامه جامع پیش از زایمان شامل «یک رویکرد هماهنگ برای مراقبت پزشکی، ارزیابی پیوسته‌ی خطرات و حمایت روانی است، که به طور ایده‌آل از قبل بارداری آغاز می‌شود و تا بعد از زایمان و بین حاملگی‌ها ادامه می‌یابد.»

مراقبت پره‌ناتال در آمریکا

پس از گذشت یک قرن از آغاز این برنامه، مراقبت پره‌ناتال به یکی از بیشترین خدمات بهداشتی مورد استفاده در ایالات متحده تبدیل شده است. در سال ۲۰۰۱، حدود ۵۰ میلیون ویزیت پره‌ناتال (به طور متوسط ۱۲/۳ ویزیت در هر بارداری) انجام شدند و اغلب زنان ۱۷ بار یا بیشتر ویزیت شدند. همانطور که در شکل ۹-۱ نشان داده شده است، هنوز هم ۶ تا ۷ درصد زنان آمریکایی مراقبت پره‌ناتال را دریافت نکرده‌اند یا دیر دریافت کرده‌اند. در سال ۲۰۱۴ میزان درصد زنان سفیدپوست غیراسپانیایی تبار؛ اسپانیایی تبار؛ و آفریقایی - آمریکایی تبار که مراقبت پره‌ناتال

تشخیص بارداری

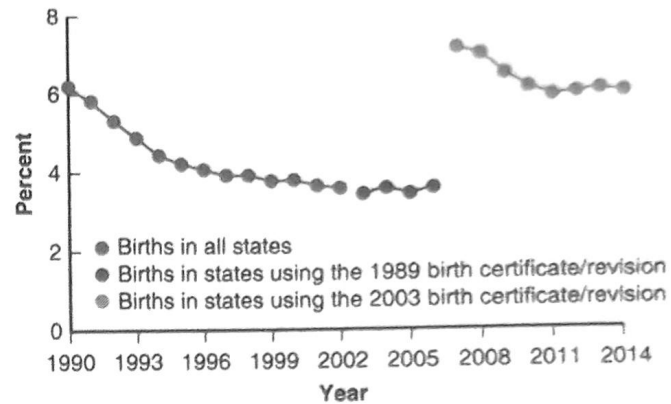
تشخیص بارداری معمولاً زمانی صورت می‌گیرد که زنی با علائم مشخص، و احتمالاً تست ادراری بارداری خانگی مثبت مراجعه می‌کند. معمولاً در این موارد، تست‌های تأییدی مربوط به hCG در خون یا ادرار درخواست می‌شوند. ممکن است یافته‌های احتمالی یا تشخیصی مربوط به بارداری نیز، در معاینه یافت شوند. سونوگرافی، به ویژه در مواردی که بارداری نابجا یا سقط زیر سؤال است، اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

■ نشانه‌ها و علائم

قطع ناگهانی قاعدگی در زن سالمی که در سنین بارداری قرار دارد و قبلاً قاعدگی‌های خود بخودی، دوره‌ای و منظم داشته است، قویاً مؤید بارداری است. همان‌گونه که در فصل ۵ عنوان شد، تنوع قابل توجهی در طول چرخه تخمدانی (و لذا قاعدگی) در میان زنان مختلف و حتی یک زن خاص مشاهده می‌شود. بنابراین، تا زمانی که ۱۰ روز یا بیشتر از زمان مورد انتظار برای شروع قاعدگی نگذرد، توقف قاعدگی شاخص معتبری برای بارداری به شمار نمی‌رود. خونریزی رحمی که تا حدی نشان دهنده قاعدگی است، گهگاه پس از لقاح روی می‌دهد. یک یا دو مورد ترشح خونی که تا حدی یادآور قاعدگی است و گاهی با آن اشتباه می‌شود، ممکن است در ماه نخست بارداری مشاهده شود. این موارد، فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شوند و احتمالاً ناشی از لانه‌گزینی بلاستوسیست می‌باشند. با این وجود در صورت خونریزی در سه ماهه اول، باید ارزیابی‌های بیشتری برای حاملگی غیر طبیعی انجام شود.

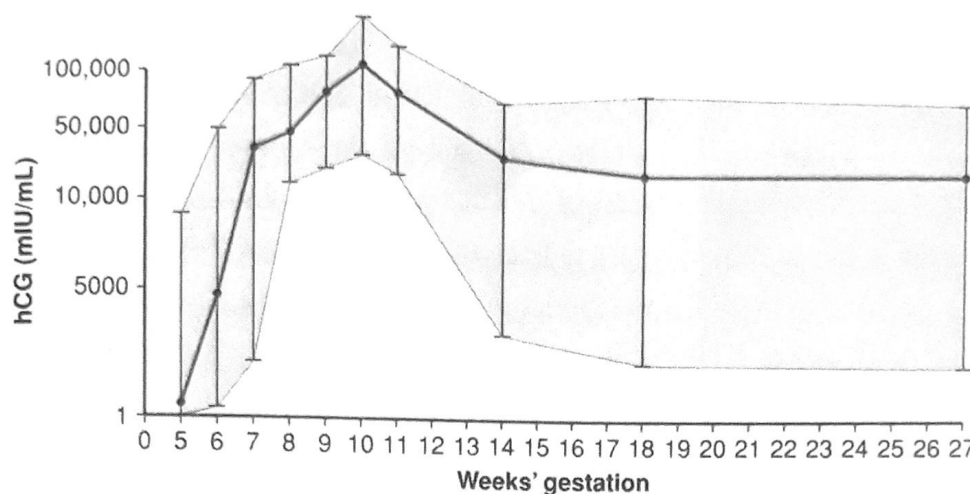
از دیگر علائم درک مادر از حرکات جنینی به فاکتورهای مختلفی از جمله پاریته و وضعیت جسمی بستگی دارد. به طور کلی بعد از اولین حاملگی موفق، حرکات جنین بین هفته ۱۶ تا ۱۸ حاملگی حس می‌شوند. در زنان در حاملگی اول، حرکات جنین ممکن است ۲ هفته دیرتر حس شود. در حدود هفته ۲۰، وابسته به وضعیت جسمی مادر، معاینه‌کننده می‌تواند حرکات جنین را حس کند.

از نشانه‌های بارداری، تغییرات در دستگاه تناسلی، رحم و پستان‌هاست که در ابتدای بارداری رخ می‌دهد. این تغییرات به تفصیل در فصل ۴ توضیح داده شد.



تصویر ۹-۱. درصد تولد از مادرانی که مراقبت پره‌ناتال را دریافت نکرده بودند و یا خیلی دیر دریافت کرده بودند، ایالات متحده ۲۰۱۴-۱۹۹۰.

بیمارستان پارکلند با افزایش استفاده از مراقبت‌های پره‌ناتال در زنانی از نظر پزشکی ضعیف بودند، مرتبط است. به‌علاوه، داده‌ها از مرکز بین‌المللی آمار سلامت نشان می‌دهند که زنانی که مراقبت‌های پره‌ناتال دریافت می‌کنند، میزان کلی تولد نوزاد مرده در آنها ۲/۷ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد است که این میزان قابل مقایسه با ۱۴/۱ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد در زنان بدون دریافت مراقبت‌های پره‌ناتال است. (Vintzileos, ۲۰۰۲). Ickovics و همکارانش (۲۰۱۶) با مقایسه مراقبت پره‌ناتال فردی و گروهی مدل مراقبتی را ارزیابی کردند. در مدل گروهی، مراقبت بارداری به طور سنتی در گروه انجام می‌شد و تأکید گروه بر حمایت، آموزش و شرکت در مراقبت سلامت فعال بود. زنانی که در مراقبت پره‌ناتال گروهی ثبت‌نام کرده بودند، پیامد واضحاً بهتری در بارداری داشتند. Carter و همکارانش (۲۰۱۶) نیز نتایج مشابهی را نشان دادند. کلاس‌های آموزش زایمان نیز منجر به نتایج بهتر بارداری شد (Afshar, ۲۰۱۷). بارداری در نوجوانان خطرات خاص خودش را دارد و دستورالعمل‌های مخصوص برای این گروه تدوین شده است (Fleming, ۲۰۱۵). یافته‌های کمی وجود دارد که تمرین ارائه انگیزه‌های ملموس را برای بهبود حضور در مراقبت‌های پره‌ناتال توصیه کند (Till, ۲۰۱۵).



تصویر ۹-۲. میانگین غلظت (با حدود اطمینان ۹۵٪) گونادوتروپین جفتی انسان (hCG) در سرم زنان در طول بارداری طبیعی.

ایمنی‌سنجی تجاری متعددی برای اندازه‌گیری hCG سرم و ادرار وجود دارند. اگرچه در هر یک از این روش‌ها یافتن ترکیب هورمونی، زیرواحدهای آزاد و یا متابولیت‌ها تفاوت اندکی دارد، ولی تمامی آنها برای تست بارداری طبیعی مناسب هستند (۲۰۱۴، Braunstein). براساس روش استفاده شده، حساسیت روش آزمایشگاهی تشخیصی hCG در سرم ۱/۰ mIU/mL یا حتی کمتر است (۲۰۰۱، Wilcox).

نتایج مثبت کاذب در تست hCG نادر هستند (Braunstein، ۲۰۰۲). البته، برخی زنان دارای عواملی در سرم خود هستند که ممکن است با آنتی‌بادی hCG واکنش دهند. شایع‌ترین این عوامل، آنتی‌بادی‌های هتروفیلیک هستند که در حقیقت آنتی‌بادی‌های انسانی تولید شده بر ضد آنتی‌ژن‌های مشتق از حیوانات (که در ارزیابی‌های ایمنی‌سنجی استفاده می‌شوند) می‌باشند. احتمال تولید این آنتی‌بادی‌های هتروفیلیک در زنانی که از نزدیک با حیوانات سر و کار دارند، بیشتر است. در مواردی که احتمال وجود این آنتی‌بادی‌ها وجود دارد، روش‌های آزمایشگاهی دیگری در دسترس قرار دارند (کالچ متخصصین زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۷a). افزایش سطوح hCG همچنین می‌تواند نشان‌دهنده حاملگی مولار و سرطان‌های همراه آن باشد (فصل ۲۰). موارد دیگر مثبت شدن تست بدون حاملگی شامل این موارد است: (۱) تزریق hCG برای کاهش وزن، (۲) نارسایی کلیوی که کلیرانس hCG را مختل می‌کند، (۳) ترشح hCG از هیپوفیز به صورت فیزیولوژیک، (۴) تومورهای تولیدکننده hCG که معمولاً از دستگاه گوارش، تخمدان‌ها، مثانه یا ریه منشأ می‌گیرند (Montagnana، ۲۰۱۱).

■ تست‌های بارداری

کشف hCG در خون و ادرار مادر، اساس تست‌های اندوکراین مربوط به بارداری محسوب می‌شود. تولید hCG توسط سلول‌های سن‌سی‌شیوتروفوبلاست پس از لانه‌گزینی به طور تصاعدی افزایش می‌یابد. یکی از عملکردهای اصلی hCG جلوگیری از تحلیل جسم زرد است که منبع اصلی تولید پروژسترون در ۶ هفته اول بارداری می‌باشد.

با تست‌های حساس، می‌توان این هورمون را ۸ تا ۹ روز پس از تخمک‌گذاری در پلاسما یا ادرار مادر شناسایی کرد. زمان دو برابر شدن غلظت hCG در پلاسما، حدود ۱/۴ تا ۲ روز است. میزان این هورمون از روز لانه‌گزینی به تدریج افزایش یافته و در روزهای ۶۰ تا ۷۰ به حداکثر میزان خود می‌رسد. از آن پس، غلظت آن به آرامی کاهش می‌یابد تا در حوالی هفته ۱۶ به سطح ثابت خود برسد (تصویر ۹-۲).

اندازه‌گیری hCG

این هورمون، گلیکوپروتئینی با محتوای کربوهیدراتی بالاست. زیرگروه‌های مختلف hCG با توجه به بخش کربوهیدراتی وجود دارند، به طور کلی، hCG، هتروداایمری شامل دو زیرواحد غیر مشابه به نام‌های α و β است که توسط پیوندهای غیر کوالان به هم متصل شده‌اند (فصل ۵). زیرواحد α ، مشابه با زیرواحدهای α در هورمون‌های LH، FSH و TSH است. زیرواحد β در آن از لحاظ ساختاری تفاوت دارد، آنتی‌بادی‌های با اختصاصیت بالا برای زیرواحد بتای hCG ساخته شدند. این اختصاصیت، اساس شناسایی hCG در خون یا ادرار به شمار می‌رود. روش‌های

تست‌های بارداری خانگی

کیت‌های آزمایش بارداری بدون نسخه از اوایل دهه ۱۹۷۰ به بازار آمدند و سالانه میلیون‌ها عدد از آنها در ایالات متحده به فروش می‌رسند. بیشتر از ۶۰ نوع از این تست‌ها در این کشور وجود دارد (Grenache, ۲۰۱۵). متأسفانه، بسیاری از این تست‌ها، آنقدر که تبلیغ می‌کنند، دقیق نیستند (۲۰۱۵، Johnson). مثلاً، در یک مطالعه Cole و همکارانش (۲۰۱۱) دریافتند که با در نظر گرفتن حدود $12/5 \text{ mIU/mL}$ ، حدود ۹۵٪ از بارداری‌ها در زمان قاعدگی عقب‌افتاده تشخیص داده می‌شوند. آنها متوجه شدند فقط یک نوع محصول این میزان حساسیت را دارد. دو محصول دیگر نتایج مثبت کاذب و بی‌مفهوم داشتند. در حقیقت، با وجود غلظت hCG حدود 100 mIU/mL ، تنها ۴۴٪ از تست‌ها نتایج مثبت واضح داشته‌اند. تستی که بتواند این میزان از هورمون را ردیابی کند، تنها می‌تواند ۱۵٪ از بارداری‌ها را در زمان عقب افتادن قاعدگی شناسایی کند. بعضی کارخانه‌ها محصولات جدیدی تولید کردند که با دقت بیش از ۹۹ درصد در روز قاعدگی عقب‌افتاده و گاهی از ۴ روز قبل از قاعدگی، حاملگی را با آزمایش خانگی ادرار پیش‌بینی می‌کنند. اما آنالیز دقیق نشان می‌دهد که این تست‌ها آن قدرها هم که تبلیغ می‌شوند، حساس نیستند (Johnson, ۲۰۱۵).

■ تشخیص بارداری توسط سونوگرافی

استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال، تحول وسیعی در تصویربرداری از مراحل اولیه بارداری ایجاد کرده است. و به صورت رایج برای تعیین دقیق سن بارداری و محل دقیق بارداری استفاده می‌شود. ساک حاملگی (یک تجمع کوچک بدون اکواز مایع در حفره اندومترال)، اولین نشانه سونوگرافی حاملگی است، ساک حاملگی با استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال در هفته ۴ و ۵ حاملگی دیده می‌شود. هرچند ممکن است تجمع مایع در داخل حفره اندومترال دیده شود و هم‌زمان حاملگی ناهجا وجود داشته باشد که به این مورد ساک حاملگی کاذب یا ساک کاذب می‌گویند (تصویر ۴-۱۹). بنابراین، ارزیابی‌های بیشتر ممکن است در صورت مشاهدی این یافته سونوگرافیک لازم باشد، به خصوص در مورد بیماران با درد و خونریزی. یک ساک حاملگی نرمال به صورت خارج مرکزی در اندومتریم لانه‌گزینی می‌شود، در حالی که ساک کاذب در خط وسط حفره اندومترال دیده می‌شود. از دیگر علائم نشان‌دهنده حاملگی

داخل رحمی، یک مرکز بدون اکو، احاطه شده توسط یک حلقه‌ی اکوژن منفرد (حلقه‌ی داخل دسیدوایی)، یا توسط دو حلقه‌ی اکوژن هم‌مرکز که ساک حاملگی را در بر می‌گیرند (نشانه دسیدوال مضاعف) است (تصویر ۳-۹). اگر یافته‌های سونوگرافی مبهم باشند (محل حاملگی مشخص نباشد) (PUL)^۱، اندازه‌گیری سریال hCG و سونوگرام ترانس واژینال می‌تواند در افتراق حاملگی داخل رحمی از حاملگی خارج رحمی و سقط زود هنگام کمک‌کننده باشد (فصل ۱۹).

مشاهده کیسه زرده، (یک حلقه‌ی اکوژن روشن با مرکز بدون اکو)، تعیین‌کننده قطعی حاملگی داخل رحمی است و معمولاً در میانه هفته پنجم دیده می‌شود. همان‌طور که در تصویر ۳-۹ نشان داده شده است، بعد از ۶ هفته، رویان به صورت یک ساختمان خطی دقیقاً در کنار کیسه زرده دیده می‌شود و حرکات قلب در این زمان قابل مشاهده است. تا هفته دوازده حاملگی، طول سری - دمی، بیان‌کننده سن حاملگی با ۴ روز اختلاف است (فصل ۱۰).

ارزیابی پره‌ناتال اولیه

به محض اینکه احتمال بارداری به طور منطقی مطرح شد، بایستی مراقبت پره‌ناتال آغاز شود. اهداف اصلی شامل موارد زیر هستند: ۱. تعیین وضعیت سلامتی مادر و جنین ۲. تخمین سن بارداری جنین ۳. تهیه برنامه‌ای برای مراقبت مامایی مداوم. اجزای اصلی ویزیت اولیه در جدول ۱-۹ خلاصه شده‌اند. برنامه اولیه برای مراقبت‌های بعدی ممکن است از ویزیت‌های روتین و نسبتاً کم، تا بستری در بیمارستان به علت بیماری شدید مادر یا جنین، متغیر باشد.

■ پرونده پره‌ناتال

استفاده از پرونده‌ای استاندارد در سیستم مراقبت سلامتی پری‌ناتال، اقدامات پیش و حین زایمان را به میزان زیادی تسهیل می‌نماید. ایجاد پرونده استاندارد، امکان ارتباط بین ارائه‌کنندگان خدمات بهداشتی و تداوم مراقبت‌ها را فراهم آورده و زمینه را برای سنجش عینی کیفیت مراقبت‌ها مهیا می‌سازد؛ این امر، امکان ارزیابی مراقبت‌ها را در طول زمان و در شرایط بالینی

1- Pregnancy of Unknown Location

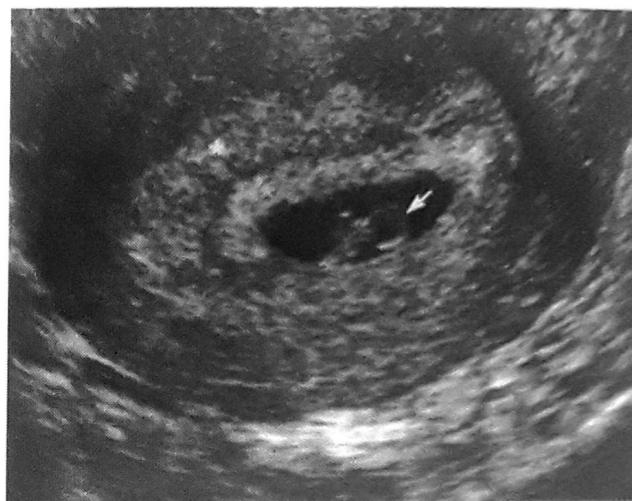
شده باشد.

۴. پرمی‌پار: زنی که تنها یک بار زایمان کرده و جنین یا جنین‌هایی زنده یا مرده را پس از حدود ۲۰ هفته یا بیشتر به دنیا آورده است. در گذشته، وزن تولد حدود ۵۰۰ گرم به عنوان آستانه‌ای برای تعریف پاریته به کار می‌رفت. این حدود در حال حاضر مورد بحث است چرا که بسیاری از ایالت‌ها هنوز از این وزن برای افتراق تولد نوزاد مرده و سقط استفاده می‌کنند (فصل ۱). در حال حاضر به علت بقای نوزادان کمتر از ۵۰۰ گرم، این تعریف دیگر مناسب به نظر نمی‌رسد.

۵. مولتی‌پار: زنی که دو بارداری یا بیشتر را، به مدت ۲۰ هفته یا بیشتر ادامه داده باشد. پاریته براساس تعداد بارداری‌هایی که به ۲۰ هفته رسیده‌اند (و نه تعداد جنین‌های به دنیا آمده) محاسبه می‌شود. به عبارت دیگر، در زایمان تک قلو، یا چند قلو پاریته ثابت مانده (پارا ۱) و در صورت مرده‌زایی یا تولد جنین زنده، پاریته تغییر نمی‌کند. در برخی مناطق، سابقه مامایی به صورت تعدادی عدد که با خط فاصله از هم جدا شده‌اند، خلاصه می‌شود. این اعداد معمولاً بیانگر نوزادان ترم، پره‌ترم، سقط کمتر از ۲۰ هفته، و فرزندان زنده فعلی می‌باشند. به عنوان مثال، زنی که پارا ۳-۱-۰ است، دارای ۲ بارداری ترم، یک بارداری پره‌ترم، عدم سقط و ۳ کودک زنده می‌باشد. از آنجایی که این اختصارات، غیرمرسوم هستند، بهتر است نتایج بارداری‌هایی که به طور طبیعی ختم نشده‌اند، صریحاً ذکر شود.

طول مدت بارداری طبیعی

طول متوسط بارداری، از اولین روز آخرین قاعدگی طبیعی تا زایمان، حدوداً ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته می‌باشد. Bergsjø و همکاران (۱۹۹۰) در بررسی ۴۲۷۵۸۱ مورد بارداری تک قلو که در دفتر ثبت موالید سوئد ثبت شده بودند، دریافتند که طول متوسط بارداری، حدود ۲۸۱ روز با انحراف معیار ۱۳ روز بوده است. اما طول دوره قاعدگی در زنان متفاوت است و سبب عدم دقت بسیاری از این محاسبه‌ها می‌شود. این مورد با استفاده مکرر از سونوگرافی در سه ماهه اول ترکیب می‌شود و در نتیجه روش تخمین دقیق سن بارداری را تغییر داده است (۲۰۱۵، Duryea). دانشکده آمریکایی زنان و زایمان (۲۰۱۷c)، مؤسسه آمریکایی اولتراسوند در پزشکی و جامعه پزشکی مادری - جنینی به این



تصویر ۹-۳. سونوگرافی ترانس واژینال در سه ماهه اول نشان‌دهنده حاملگی داخل رحمی. نشانه دسیدوال مضاعف در حالی که ساک حاملگی را احاطه کرده است مشاهده می‌شود. و با دسیدوا جداری (ستاره سفید) و دسیدوا کیسولی (ستاره صورتی) مشخص می‌شود. پیکان نشان‌دهنده کیسه زرده است و طول سری - دمی رویان علامت زده شده است.

مختلف فراهم می‌آورد (Gregory, ۲۰۰۶). نمونه‌ای از این پرونده‌ها، توسط آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷) در قالب گایدلاین برای مراقبت‌های پری‌ناتال، ویرایش هشتم، تهیه شده است.

تعاریف

تعاریف فراوانی در رابطه با تهیه یک پرونده پره‌ناتال دقیق وجود دارند:

۱. نولی‌گراوید: زنی که نه در حال حاضر و نه قبلاً، هرگز باردار نشده است.
۲. گراوید: زنی که بدون توجه به نتایج بارداری، در حال حاضر و یا قبلاً باردار بوده است. با وقوع اولین بارداری، وی تبدیل به پرمی‌گراوید و با رخ دادن بارداری‌های بعدی، تبدیل به مولتی‌گراوید می‌شود.
۳. نولی‌پار: زنی که هرگز بارداری وی تا پس از هفته ۲۰ ادامه نیافته است. وی ممکن است باردار بوده باشد یا نباشد و یا دچار سقط(های) خود بخودی یا انتخابی و یا بارداری نابه‌جا

جدول ۹-۱. اجزای تیپیک در مراقبت پره‌ناتال روتین

هفته					شرح حال
۲۹-۴۱	۲۴-۲۸	۱۵-۲۰	اولین ویزیت	فصل مربوطه	
•	•	•	•	فصل ۹	کامل
					بازبینی آن
					معاینه فیزیکی
			•	فصل ۹	کامل
•	•	•	•	فصل ۴۰	فشار خون
•	•	•	•	فصل ۹	وزن مادر
			•	فصل ۹	معاینه لگن / سرویکس
•	•	•	•	فصل ۹	ارتفاع قوندوس
•	•	•	•	فصل ۹	موقعیت و ضربان قلب جنین
					تست‌های آزمایشگاهی
	•		•	فصل ۵۶	هماتوکریت یا هموگلوبین
			•	فصل ۱۵	گروه خونی و Rh
	A		•	فصل ۱۵	غربالگری با آنتی‌بادی
			•	فصل ۶۳	غربالگری با پاپ اسمیر
	•			فصل ۵۷	تست تحمل گلوکز
		B ^a و یا		فصل ۱۴	غربالگری آنوپلوئیدی جنین
		B			
		B		فصل ۱۴	غربالگری نقص لوله عصبی
		B	یا B	فصل ۱۴	غربالگری فیروز کیستیک
			•	فصل ۴	پروتئین ادرار
			•	فصل ۵۳	کشت ادرار
			•	فصل ۶۴	سرولوژی سرخچه
C			•	فصل ۶۵	سرولوژی سیفلیس
D			D	فصل ۶۵	کشت گنوکوکی
C			•	فصل ۶۵	کشت کلامیدیایی
D			•	فصل ۵۵	سرولوژی هپاتیت B
D			B	فصل ۶۵	سرولوژی HIV
E				فصل ۶۴	کشت برای GBS
				فصل ۵۱	غربالگری سل

A. در صورت وجود اندیکاسیون، در هفته ۲۸ انجام شود.

B. تست باید پیشنهاد شود.

C. زنان پرخطر، بایستی در زمان شروع سه ماهه سوم، مجدد آزمایش شوند.

D. زنان پرخطر، بایستی در اولین ویزیت پره‌ناتال غربالگری شده و مجدداً در سه ماهه سوم آزمایش شوند.

E. کشت رکتوواژینال بایستی بین هفته‌های ۳۵ تا ۳۷ انجام شود.

ا. غربالگری آنوپلوئیدی در سه ماه نخست، ممکن است بین هفته‌های ۱۱ تا ۱۴ پیشنهاد شود.

۳۳^{۴/۷} هفته یا ۳۳+۴ استفاده می‌شود.

وضعیت سلامت در گذشته و حال حاضر

بخش اعظم روند شرح حال‌گیری از زن باردار، همانند سایر بخش‌های پزشکی می‌باشد. علاوه بر شرح حال بیماری‌های طبی و جراحی‌ها گرفتن اطلاعات دقیق مربوط به شرح حال مامایی گذشته، اهمیتی حیاتی دارد، زیرا اغلب مشکلات بارداری قبلی، ممکن است در بارداری‌های بعدی عود کنند. سابقه قاعدگی‌ها و جلوگیری بسیار مهم است. سن بارداری (سن قاعدگی) به سادگی برابر با تعداد هفته‌های سپری شده از شروع آخرین دوره قاعدگی می‌باشد. در صورتی که چرخه‌های قاعدگی وی ۲۸ تا ۳۰ روز باشند، در خانم‌های با قاعدگی نامنظم، استفاده از سونوگرافی در اوایل بارداری می‌تواند سن بارداری را مشخص کند. نهایتاً، بعضی روش‌های پیشگیری از بارداری به دنبال شکست روش منجر به بارداری نابجا می‌شوند (فصل ۳۸).

غربالگری روانی - اجتماعی. آکادمی طب اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷)، عوامل خطر ساز روانی - اجتماعی را به عنوان فاکتورهای غیربیومدیkal تعریف نمود که می‌توانند سلامت فیزیکی و ذهنی را تحت تأثیر قرار دهند. زنان بدون توجه به وضعیت اجتماعی، سطح تحصیلات، نژاد یا قومیت باید تحت غربالگری قرار گیرند. این غربالگری‌ها باید شامل بررسی موانع مراقبت، موانع ارتباطی، وضعیت تغذیه، نامناسب بودن شرایط منزل، حاملگی خواسته و امنیت شامل خشونت همسر، افسردگی، استرس، و استفاده از مواد اعتیادآور مثل تنباکو، الکل و داروهای غیرمجاز باشد. این غربالگری باید به طور منظم، حداقل یکبار در هر سه ماهه صورت گیرد، تا عوامل مهم شناسایی شوند و عواقب ناگوار بارداری کاهش یابد. Coker و همکارانش (۲۰۱۲)، عواقب حاملگی را در زنان قبل و بعد از لقاح، در یک مطالعه‌ی روانی - اجتماعی گسترده بررسی کردند و یافتند زنانی که از این نظر غربالگری شده بودند، کمتر زایمان پره‌ترم و نوزاد با وزن تولد کم و سایر عوارض جانبی داشتند. غربالگری خاص برای افسردگی در فصل ۶۱ آمده است.

استعمال دخانیات. از سال ۱۹۸۹، اطلاعات مربوط به

نتیجه رسیدند که اولتراسوند در سه ماهه اول دقیق‌ترین روش برای تعیین یا تأیید سن بارداری است. در بارداری‌هایی که به کمک روش‌های کمک باروری ایجاد می‌شوند، سن رویان یا زمان انتقال رویان برای تعیین سن بارداری استفاده می‌شود. در صورتی که LMP را بدانیم، سن بارداری با استفاده از مقایسه LMP و اولتراسوند در سه ماهه اول بارداری محاسبه می‌شود و زمان دقیق زایمان ثبت می‌شود. این مورد به تفصیل در فصل ۷ و جدول ۱-۱۰ توضیح داده شده است.

روش سریع در تخمین زمان احتمالی زایمان به صورت اضافه کردن ۷ روز به اولین روز آخرین قاعدگی طبیعی و کم کردن ۳ ماه از آن محاسبه می‌شود (قانون ناگل^۱). به عنوان مثال، اگر آخرین دوره قاعدگی از دهم دی ماه شروع شده باشد، زمان احتمالی زایمان هفده مهر ماه سال آینده خواهد بود.

سه ماهه‌های بارداری

به طور شایع، بارداری به سه تا سه ماهه (trimester) مساوی تقسیم می‌شود که هر یک حدوداً معادل با ۳ ماه تقویمی هستند. از لحاظ زمانی، سه ماهه اول تا پایان هفته ۱۴، سه ماهه دوم تا پایان هفته ۲۸ و سه ماهه سوم از هفته ۲۹ تا هفته ۴۲ بارداری را دربر می‌گیرد. به عبارت دیگر، با تقسیم ۴۲ به سه دوره ۱۴ هفته‌ای، می‌توان سه ماهه‌ها را تعیین کرد. مشکلات مامایی خاصی وجود دارند که در هر یک از این سه دوره زمانی با شیوع بیشتری روی می‌دهند. به عنوان مثال، اکثر موارد سقط خود بخودی در سه ماهه اول روی می‌دهند، در حالی که اغلب زنان مبتلا به بیماری‌های با فشار خون بالا در اثر بارداری، در سه ماهه سوم تشخیص داده می‌شوند.

در مامایی مدرن، استفاده بالینی از سه ماهه‌ها جهت توصیف طول مدت یک بارداری خاص، دقت بسیار پایینی دارد. به عنوان مثال، در موارد خونریزی رحمی، طبقه‌بندی مشکل به صورت «خونریزی در سه ماهه سوم» مناسب نیست. اقدامات مناسب برای مادر و جنین وی، بسته به وقوع خونریزی در اوایل یا اواخر سه ماهه سوم بسیار متفاوت است (فصل ۴۱). آگاهی دقیق از سن جنین برای اقدامات مامایی ایده‌آل، ضروری است. بنابراین معیار مناسب بالینی، تعداد هفته‌های کامل شده بارداری می‌باشد. در حال حاضر پزشکان به طور روزافزون از هفته‌ها و روزهای کامل شده بارداری برای توصیف سن بارداری استفاده می‌کنند؛ به عنوان مثال، برای ۳۳ هفته کامل و ۴ روز، از عبارت

جدول ۲-۹. مورد ۵A برای ترک سیگار

Ask. پرسیدن در اولین ویزیت پره‌ناتال و بقیه ویزیت‌ها.
Advise. با بیان واضح و قاطع توصیف کنید، عوارض و عواقب خطرات ادامه سیگار را برای خود فرد، جنین و نوزاد توضیح دهید.
Assess. تمایل بیمار به ترک سیگار را ارزیابی کنید.
Assist. به وسیله مفاد خودیاری ترک سیگار در حاملگی، به بیمار کمک کنید. مستقیماً به خط ترک سیگار (quit now) (۸۰۰-۱) برای مشاوره و پشتیبانی مستقیم ارجاع شود.
Arrange. برای پیگیری ترک سیگار در ویزیت‌های بعدی برنامه‌ریزی کنید.

مداخلات رفتاری و جایگزینی محصولات نیکوتینی در کاهش میزان مصرف سیگار مؤثر هستند (۲۰۱۵، Patnode). و این به آن معنی است که جایگزین‌های نیکوتین آنقدر بررسی نشده‌اند که تأثیر و ایمنی آنها در بارداری به میزان کافی مشخص شود. تحقیقاتی که چنین درمان‌هایی را بررسی کند، شواهد چالش‌زایی داشته است (۲۰۱۶، Spindel؛ ۲۰۰۷، Pollak؛ ۲۰۱۵، Colemon). دو تحقیق تصادفی اخیر نیز نتایج غیرقابل انکاری داشته‌اند. Cooper و همکارانش (۲۰۱۴) در تحقیق بر روی سیگار و نیکوتین در بارداری (SNAP) نتیجه گرفتند که ترک موقت سیگار می‌تواند منجر به بهبود رشد و تکامل جنین شود. در مطالعه استفاده از چسب نیکوتین در بارداری (SNIPP)، Berlin و همکارانش در سال ۲۰۱۴ هیچ تفاوتی در میزان قطع سیگار یا وزن تولد پیدا نکردند.

به علت شواهد محدود برای حمایت از فارماکوتراپی با نیکوتین در ترک سیگار، در حاملگی، دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷i) توصیه کرده است در صورتی که جایگزین نیکوتین استفاده می‌شود، باید با نظارت دقیق و بعد از در نظر گرفتن خطرات سیگارکشیدن در مقابل جایگزین نیکوتین باشد.

الکل. اتیل الکل یا اتانول یک عامل تراتوزن قوی بوده و موجب سندرم جنین الکلی می‌شود؛ این سندرم با محدودیت رشد، ناهنجاری‌های صورتی و نارسایی سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود (فصل ۱۲). همانطور که در فصل ۱۲ آمده، زنانی که باردار هستند یا قصد بارداری دارند، بایستی از مصرف هرگونه نوشابه الکلی بپرهیزند. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری، داده‌های نظام پایش خطرات رفتاری را از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ بررسی کرده و برآورد کرده که ۱۰ درصد از زنان حامله الکل مصرف می‌کنند تخمین زده می‌شود که ۲/۳

سیگارکشیدن مادر در طی بارداری در گواهی تولد ثبت می‌شوند. کاهش تعداد زنان بارداری که سیگار می‌کشند، همچنان ادامه دارد و از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰، نرخ زنان باردار سیگاری به ترتیب از ۱۲ به ۱۳ درصد رسیده است (Tong، ۲۰۱۳) طبق گزارش نظام پایش ارزیابی خطر بارداری (PRAMS)، احتمال سیگاری بودن زنان جوان‌تر با سطح تحصیلات پایین‌تر، و ساکنان آلاسکا و سرخپوست‌ها بیشتر است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۳a).

عوارض زیانبار فراوانی به مصرف سیگار در طول بارداری نسبت داده شده‌اند (خدمات بخش سلامت و مردم ایالت متحده، ۲۰۰۰). اثرات تراتوزنیک بالقوه مصرف سیگار، در فصل ۱۲ مورد بررسی قرار گرفته است. آنچه بین این موارد قابل توجه است، میزان بالاتر سقط، مرده‌زایی، وزن کم موقع تولد و زایمان پیش از موعد می‌باشد (Tong، ۲۰۱۳؛ Man، ۲۰۰۶). خطر جفت سرراهی، جداشدن جفت و پاره‌شدن پیش از موعد پرده‌ها، در زنان سیگاری دو برابر افراد غیرسیگاری است. سازمان سلامت و خدمات مردمی آمریکا، توصیه می‌کند که پزشکان در مورد زنان سیگاری در اولین ویزیت پره‌ناتال و بقیه ویزیت‌ها مشاوره و روش مداخله‌گر مؤثر ارائه دهند. با وجود اینکه بیشترین سود هنگامی حاصل می‌شود که سیگار در اوایل حاملگی، یا قبل از بارداری قطع شود، ترک سیگار در هر مرحله از حاملگی، می‌تواند عواقب حاملگی را بهبود بخشد (Fiore، ۲۰۰۸).

مداخلات روانی - اجتماعی فرد به فرد در حاملگی، از تبلیغات ساده برای ترک سیگار، مؤثرتر هستند (Fiore، ۲۰۰۸). یک مثال، یک جلسه مشاوره خلاصه شامل ۵ مورد «A» برای ترک سیگار است (جدول ۲-۹). این روش مشاوره در عرض ۱۵ دقیقه یا کمتر، تمام می‌شود، و ثابت شده که اگر درست ارائه شود، مؤثر خواهد بود (کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷i).

عمومی شناخته شده‌اند. متأسفانه، آزار اغلب این زنان قربانی در طی بارداری همچنان ادامه می‌یابد. به استثنای پره‌اکلامپسی، خشونت خانگی احتمالاً از هر مشکل طبی قابل شناسایی در طی غربالگری روتین پره‌ناتال شایع‌تر است (آکادمی اطفال آمریکا و ACOG، ۲۰۱۷). برآورد می‌شود شیوع خشونت خانگی در دوران بارداری، بین ۴ تا ۸ درصد است. همان‌گونه که در **فصل ۴۷** عنوان شد، اعمال خشونت توسط بستگان نزدیک با افزایش خطر تعدادی از عواقب نامطلوب پری‌ناتال، از جمله زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد جنین و مرگ حول و حوش تولد همراه است.

ACOG (۲۰۱۲) روش‌هایی را جهت غربالگری خشونت خانگی ارائه کرده است و استفاده از آنها را در طی اولین ویزیت پره‌ناتال، سپس حداقل هر سه ماه یکبار و مجدداً پس از زایمان توصیه می‌نماید. این غربالگری باید خصوصی باشند و دور از چشم خانواده و دوستان باشند. غربالگری با استفاده از کامپیوتر یا خود مریض‌ها به نظر می‌رسد که به اندازه مصاحبه‌ها برای افشاسازی این موارد توسط بالینگرها مؤثر باشد (Chen، ۲۰۰۷؛ Ahmad، ۲۰۰۹). پزشکان باید با قوانین ایالتی آشنا باشند و بتوانند خشونت خانگی را گزارش کنند. هماهنگی با خدمات اجتماعی در این مورد بسیار ارزشمند است. خط تلفن بین‌المللی خشونت خانگی ([SAFEV۲۳۳] ۱-۸۰۰-۷۹۹-۱) یک مرکز تلفن ارجاع رایگان است که اطلاعات در مورد محل‌های پناه، مشاورین و وکلای قانونی را فراهم می‌کند.

■ ارزیابی بالینی

یک معاینه فیزیکی کامل و عمومی بایستی در اولین ویزیت پره‌ناتال انجام شود. تغییرات قابل انتظار در معاینه جسمی در اثر بارداری طبیعی، در فصل ۴ ذکر شده‌اند. معاینه لگنی، به عنوان قسمتی از ارزیابی انجام می‌شود. سرویکس به کمک اسپکولومی که با آب گرم یا نوعی ژل لوبریکانت، روان شده است، معاینه می‌گردد. پرخونی غیر فعال و قرمز مایل به آبی در سرویکس، مشخصه بارداری است، ولی برای آن تشخیصی نمی‌باشد. غدد سرویکال مسدود شده و متسع که در زیر سطح مخاط اگزوسرویکس برآمده می‌شوند و کیست‌های نابوتی^۱ نام دارند، ممکن است مشخص باشند. در حالت طبیعی، سرویکس به جز در محل دهانه خارجی متسع نمی‌گردد. سپس جهت شناسایی

میلیون زن در معرض چنین خطری هستند (Green، ۲۰۱۶). دانشکده آمریکایی زنان و زایمان (۲۰۱۶b) در همکاری با CDC، برنامه پیشگیری از اختلالات طیف جنین الکلی (FASD) را بررسی کرد که منابعی را برای مراقبین بهداشت فراهم می‌کرد و در سایت <http://www.acog.org/alcohol> موجود است.

مصرف مواد غیرمجاز. برآورد می‌شود که حدود ۱۰ درصد از جنین‌ها در معرض یک یا چند داروی غیرمجاز می‌باشند. این مواد ممکن است شامل هروئین و سایر اویپیوئیدها، کوکائین، آمفتامین‌ها، باریتورات‌ها و ماری‌جوانا باشند (آکادمی اطفال آمریکا، ۲۰۱۷؛ ACOG، ۲۰۱۵a، ۲۰۱۷d). همانطور که در فصل ۱۲ آمده، مصرف مزمن مقادیر بالای داروهای غیر مجاز، برای جنین مضر است (Metz، ۲۰۱۵). محدودیت رشد جنین، وزن کم حین تولد و علایم ترک مواد پس از تولد به خوبی شناسایی شده‌اند. عوارض جانبی ماری‌جوانا کمتر مشخص شده است. مادری که از چنین داروهایی استفاده می‌کند، اغلب به دنبال مراقبت پره‌ناتال نمی‌رود El-Mohandes و همکاران (۲۰۰۳) و Eriksen (۲۰۱۶) دریافتند که با ارائه مراقبت پره‌ناتال به زنان مصرف‌کننده داروهای غیر مجاز، خطر زایمان پره‌ترم و وزن کم حین تولد کاهش می‌یابد.

در زنانی که هروئین مصرف می‌کنند، دوز نگه‌دارنده‌ی متادون با استفاده از یک برنامه درمان ثبت شده، می‌تواند شروع شود تا از مصرف اپیوئید و علایم ترک نارکوتیک جلوگیری کند، مراقبت پره‌ناتال را تشویق کند، و خطرات مواد مخدر را کمتر کند (دانشکده زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۷f). برنامه‌های در دسترس در سایت www.samhsa.gov یافت می‌شوند. دوز متادون به طور معمول از ۱۰ تا ۳۰ میلی‌گرم روزانه شروع می‌شود و در صورت نیاز افزوده می‌گردد. در بعضی زنان، کاهش دوز متادون با دقت روش مناسبی است (Stewart، ۲۰۱۳). بوپرونورفین به تنهایی یا در ترکیب با نالوکسان، گرچه ناشایع است، می‌تواند از طرف پزشکان متخصص در این زمینه تجویز شود.

خشونت همسر. این اصطلاح به رفتار متجاوزانه و با زور و اجبار شامل آسیب فیزیکی، سوءاستفاده روانی، تجاوز جنسی، انزوای پیشرونده، یا حضور دائم، محرومیت، تهدید و ارباب و باروری اجباری می‌شود (دانشکده زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۲). چنین خشونت‌هایی به عنوان مشکل جدی سلامت

1- Nabothian cysts

ناهنجاری‌های سلولی، یک پاپ اسمیر برداشته می‌شود (فصل ۶۳) و نمونه‌هایی جهت شناسایی نایسریا گنوره و کلامیدیا تراکوماتیس برداشته می‌شوند.

معاینه دودستی، با لمس و توجه ویژه به قوام، طول و میزان اتساع سرویکس؛ اندازه رحم و توده‌های آدنکسی؛ ساختار استخوانی لگن؛ و هرگونه ناهنجاری واژن و پیرینه انجام می‌گیرد. نمایش جنینی در اواخر بارداری تمامی ضایعات سرویکس، واژن و فرج با استفاده از کولپوسکوپی، بیوپسی، کشت و یا میکروسکوپ زمینه تاریک، به دقت مورد بررسی قرار می‌گیرند. ناحیه پری‌آنال بایستی به دقت معاینه شود و معاینه مقعد با انگشت در صورت وجود شکایت از خونریزی، توده یا درد، حتماً انجام گیرد.

تخمین سن بارداری

تعیین دقیق سن بارداری یکی از مهم‌ترین جنبه‌های مراقبت‌های پره‌ناتال است، چرا که برای بسیاری از عوارض حاملگی، درمان مناسب وابسته به سن جنین است. همانطور که قبلاً در فصل ۷ گفته شد، بررسی سونوگرافی در سه ماهه اول بیشترین ارتباط را با شرح حال قاعدگی دارد. سن بارداری با دقت مناسبی می‌تواند با کمک معاینه اندازه رحم در زمان مناسب و با دقت، به علاوه دانستن زمان آخرین قاعدگی، تخمین زده شود. اندازه رحم اگر به اندازه یک پرتقال کوچک باشد، تقریباً معادل هفته ششم حاملگی است. یک پرتقال بزرگ، معادل هشت هفته، یک گریپ‌فروت معادل ۱۲ هفته است (Margulies, ۲۰۰۱).

■ تست‌های آزمایشگاهی

تست‌های آزمایشگاهی روتین و پیشنهادی در اولین ویزیت پره‌ناتال، در جدول ۹-۱ قید شده‌اند. تست‌های خونی اولیه شامل CBC، تعیین گروه خون و RH و غربالگری آنتی‌بادی است. مؤسسه پزشکی (the institute of medicine) توصیه نمود که آزمایش از لحاظ HIV، با آگاهی بیمار و در نظر گرفتن حق امتناع وی به عنوان بخشی روتین از آزمایشات پره‌ناتال در نظر گرفته شود. مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (Branson, ۲۰۰۶) و نیز آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷ و ۲۰۱۶) از این توصیه‌ها حمایت کرده‌اند. در صورتی که زنی از انجام آزمایش سرباز زند، بایستی این نکته در مدارک پره‌ناتال وی ثبت شود. همچنین، زنان باردار بایستی از لحاظ

عفونت با ویروس هپاتیت B سیفلیس و ایمنی علیه سرخچه در اولین ویزیت پره‌ناتال غربالگری شوند. Murray و همکاران (۲۰۰۲) طی انجام تحقیقاتی آینده‌نگر بر روی ۱۰۰۰ زن، به این نتیجه رسیدند که در صورت عدم ابتلا به فشار خون بالا، جز اولین ویزیت پره‌ناتال در سایر ویزیت‌ها نیازی به آزمایش روتین ادرار نمی‌باشد. کشت ادرار به این علت انجام می‌شود که باکتریوری بدون علامت به طور قابل توجهی شانس این را دارد که در طی حاملگی به عفونت ادراری علامت‌دار تبدیل شود (فصل ۵۳).

عفونت‌های سرویکال

کلامیدیا تراکوماتیس، از سرویکس حدود ۲ تا ۱۳ درصد از زنان باردار جدا می‌گردد. آکادمی اطفال آمریکا و کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷) توصیه می‌کند که تمام زنان در نخستین ویزیت پره‌ناتال از این حیث، غربالگری شوند و در موارد پرخطر، زنان در سه ماهه سوم نیز از این نظر مورد آزمایش قرار گیرند. عوامل خطر ساز عبارتند از: تجربه، تغییر شریک جنسی در ایام اخیر یا داشتن شرکای جنسی متعدد، سن زیر ۲۵ سال، اقامت در مناطق شهری، سابقه یا وجود سایر بیماری‌های منتقله از راه جنسی، و دریافت اندک یا عدم دریافت مراقبت‌های پره‌ناتال. متعاقب درمان، انجام آزمایش در سه تا چهار هفته بعد توصیه می‌شود (فصل ۶۵).

نایسریا گنوره معمولاً سبب عفونت دستگاه تناسلی تحتانی در بارداری می‌شود. همچنین می‌تواند آرتریت سپتیک ایجاد کند (Bleich, ۲۰۱۲). عوامل خطر عفونت کلامیدیا و گنوره یکسان‌اند. آکادمی اطفال آمریکا و دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۲) توصیه می‌کند زنان با ریسک فاکتور بالا یا یکسانی که در منطقه‌ای زندگی می‌کنند که نایسریا گنوره شیوع بالایی دارد، باید در ویزیت اول پره‌ناتال و در سه ماهه سوم از این لحاظ غربالگری شوند. درمان سوزاک همراه با درمان عفونت کلامیدیایی همراه احتمالی انجام می‌شود (فصل ۶۵). بررسی بهبود پس از درمان توصیه می‌شود.

■ ارزیابی خطرات بارداری

عوامل خطر زیادی می‌توانند بر سلامت مادر و جنین تأثیر بگذارند برخی از عوامل خطر ساز را می‌توان در طی ارزیابی بارداری شناسایی کرد و اقدامات لازم را در مورد آنها انجام داد. به

جدول ۳-۹. شرایط بالینی مادر جنین که در آن مشاوره ممکن است سودمند باشد
شرح حال طبی و بیماری‌ها
بیماری‌های قلبی اختلالات متوسط تا شدید.
دیابت قندی همراه با شواهد نارسایی ارگان‌های انتهایی یا هایپرگلیسمی غیرقابل کنترل.
شرح حال فردی یا خانوادگی ناهنجاری‌های ژنتیک
هموگلوبینوپاتی
فشارخون بالای مزمن در صورت همراه بودن با بیماری کلیوی یا قلبی و یا غیرقابل کنترل بودن نارسایی کلیوی در صورتی که همراه با پروتئینوری قابل توجه ($\geq 500 \text{ mg/24hr}$)، کراتینین $\geq 1.5 \text{ mg/dL}$ یا افزایش فشارخون
بیماری ریوی در صورت شدید بودن (محدودکننده یا انسدادی) شامل آسم
عفونت با ویروس HIV
آمبولی ریوی قبلی یا ترومبوز وریدی عمقی قبلی
بیماری سیستمیک شدید شامل بیماری‌های خودایمنی
جراحی باریاتریک
صرع در صورت کنترل ضعیف یا نیاز به بیش از ۱ دارو برای درمان.
سرطان، به خصوص در صورتی که درمان طی حاملگی لازم باشد.
شرح حال مامایی و بیماری‌ها
آلوایمونیزاسیون CDE (Rh) یا دیگر گروه‌های خونی (به جز ABO و لوئیس)
ناهنجاری‌های ساختمانی یا کروموزومی جنینی در حال حاضر یا در حاملگی‌های قبلی
درخواست یا نیاز به تشخیص پره‌ناتال یا درمان جنین
برخورد با تراتوژن‌های شناخته شده حین حاملگی
عفونت یا برخورد با ارگانیسم‌هایی که می‌توانند باعث عفونت مادرزادی شوند.
حاملگی‌های چندقلویی
ناهنجاری‌های شدید حجم مایع آمنیوتیک

اجرا کرد. این پانل، در سال ۲۰۰۵ مورد ارزیابی مجدد و بازبینی قرار گرفت (Gregory, ۲۰۰۶). از جمله توصیه‌های این پانل، می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود: ارزیابی زودرس و مداوم خطرات، با در نظر گرفتن شرایط خاص هر بیمار و انعطاف‌پذیری تعداد ویزیت‌های بالینی؛ ارتقای بهداشت و آموزش، از جمله به وسیله فراهم‌ساختن مراقبت‌های پیش از بارداری؛ مداخلات طبی و روانی - اجتماعی؛ ایجاد پرونده‌های استاندارد؛ و توسعه اهداف مراقبت‌های پره‌ناتال، که بایستی بررسی‌های وضعیت سلامت خانواده را تا یک سال پس از زایمان نیز شامل شود.

سازمان بهداشت جهانی (WHO) یک کارآزمایی تصادفی و چند مرکزی بر روی حدود ۲۵ هزار زن انجام داد تا مراقبت پره‌ناتال روتین را با مدل تجربی با کمترین مراقبت‌ها، مقایسه کند (Villar, ۲۰۰۱). در مدل جدید، زن‌ها در سه ماهه اول یک بار ویزیت می‌شدند و از لحاظ عوامل خطر ساز مورد غربالگری قرار می‌گرفتند. زمانی که احتمال عارضه‌ای در آنها نمی‌رفت (۸۰٪ از زنان مورد غربالگری) مجدداً در هفته‌های ۲۶، ۳۲ و ۳۸ ویزیت می‌شدند. در مقایسه با مراقبت‌های پره‌ناتال روتینی که به طور متوسط نیاز به هشت بار ویزیت داشتند، مدل جدید مراقبتی به

کار بردن لفظ «حاملگی پرخطر» برای بیماران مبهم است و اگر تشخیص قطعی‌تری وجود دارد باید از به کار بردن این لفظ اجتناب کرد. برخی از عوامل خطر ساز شایع که توسط آکادمی اطفال آمریکا و دانشکده زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۷)، الزام به مشاوره دارند، در جدول ۳-۹ آمده است. برخی از این شرایط ممکن است نیاز به دخالت پزشکان فوق تخصص طب مادر - جنین، متخصصین ژنتیک، اطفال، بیهوشی و یا سایر رشته‌ها جهت ارزیابی، مشاوره و مراقبت از مادر و جنین وی داشته باشند.

ویزیت‌های پره‌ناتال بعدی

به‌طور رایج، زمان‌بندی ویزیت‌های پره‌ناتال بعدی به صورت هر ۴ هفته یک بار تا هفته ۲۸، هر ۲ هفته یک بار تا هفته ۳۶ و سپس هفته‌ای یک بار بعد از آن تنظیم شده است. زنانی که دچار بارداری‌های عارضه‌دار هستند، اغلب نیاز به ویزیت‌های مجدد در فواصل ۱ تا ۲ هفته‌ای دارند (Power, ۲۰۱۳; Lunke, ۲۰۰۳). در سال ۱۹۸۶، دپارتمان سلامتی و خدمات انسانی، یک پانل اختصاصی جهت بازبینی محتوای برنامه مراقبت‌های پره‌ناتال

گوشی فاقد تقویت کننده استاندارد در ۸۰٪ از زنان، تا هفته ۲۰ صدای قلب جنین شنیده می‌شود. و تا هفته ۲۲، در تمامی موارد قابل سمع بودند (Herbert, ۱۹۸۷). از آنجایی که جنین آزادانه در مایع آمنیوتیک حرکت می‌کند، مکانی از شکم مادر که صدای قلب جنین را می‌توان به بهترین وجه در آنجا شنید، متغیر است. به علاوه، با سمع اولتراسونیک می‌توان سوفل *funic* را شنید که صدایی تیز، نجواکننده و همزمان با نبض جنین است. این صدا در اثر عبور خون از شریان‌های نافی ایجاد می‌شود و به صورت مداوم شنیده نمی‌شود. در عوض، سوفل رحمی صدایی نرم و زنده و همزمان با نبض مادر است. که به دلیل عبور خون از عروق رحمی متسع ایجاد می‌شود و به صورت کاملاً مجزا در بخش تحتانی رحم شنیده می‌شود.

سونوگرافی

سونوگرافی اطلاعات ارزشمندی در مورد آناتومی، رشد، و سلامت جنین به دست می‌دهد و بیشتر زنان در آمریکا حداقل یک معاینه سونوگرافیک پره‌ناتال در طی بارداری خود دارند (دانشکده زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۶h). یافته‌های اخیر مبنی بر این هستند که تعداد سونوگرافی به ازای هر حاملگی در حال افزایش است. Siddique و همکارانش (۲۰۰۹) گزارش کردند که میانگین تعداد ارزیابی‌های سونوگرافیک در هر حاملگی از ۱/۵ در سال ۱۹۹۵ به ۲/۷ در سال ۱۹۹۷ (حدود ۱۰ سال بعد) رسیده است. این روند هم در حاملگی‌های پرخطر و هم کم‌خطر مشاهده شد. فواید افزایش تعداد سونوگرافی در حاملگی‌ها نشان داده نشده است و اینکه تعادلی بین سود و مخارج باشد، هنوز نامشخص است (اولیا امور سلامت ایالت واشنگتن، ۲۰۱۰). دانشکده زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶h) نتیجه گرفته است که سونوگرافی تنها باید در صورتی انجام شود که اندیکاسیون معتبر بالینی با کمترین تعداد سونوگرافی در حاملگی، وجود داشته باشد. این دانشکده همچنین اعلام داشته که در موارد بدون اندیکاسیون در بیماران کم‌خطر نیازی به سونوگرافی نیست. اما در صورتی که بیمار درخواست غربالگری با سونوگرافی داشته باشد، انجام سونوگرافی منطقی است و باید به درخواست بیمار احترام گذاشت.

■ تست‌های آزمایشگاهی بعدی

در صورتی که نتایج اولیه طبیعی باشند، نیازی به تکرار اغلب

طور متوسط نیاز به ۵ بار ویزیت داشت. هیچ مشکلی در زنانی که کمتر ویزیت شده بودند، مشاهده نشد. این نتایج، با سایر کارآزمایی‌های تصادفی یکسان هستند (Clement, ۱۹۹۹; McDuffie, ۱۹۹۶).

■ نظارت پره‌ناتال

در هر ویزیت مجدد، اقداماتی انجام می‌شوند تا سلامت مادر و جنین تعیین شود (جدول ۱-۹). ضربان قلب جنین، اندازه فعلی و سرعت تغییر آن، میزان مایع آمنیونی، فشارخون فعلی مادر و محدوده تغییرات آن، وزن فعلی و میزان تغییرات آن، علائمی مانند سردرد، تغییر دید، درد شکمی، تهوع و استفراغ، خونریزی، نشت مایع واژینال و سوزش ادرار و بعد از هفته ۲۰ بارداری، ارتفاع فوندوس رحمی از سمفیز پوبیس برحسب سانتی‌متر، معاینه واژینال در اواخر بارداری اغلب اطلاعات ارزشمندی به دست می‌دهد؛ تأیید عضو نمایش و نحوه قرارگیری آن؛ تخمین بالینی ظرفیت لگن و شکل کلی آن، قوام، افسمان و اتساع سرویکس (فصل ۲۲).

ارتفاع فوندوس

بین هفته‌های ۲۰ تا ۳۴، ارتفاع فوندوس رحم برحسب سانتی‌متر ارتباط نزدیکی با سن بارداری بر حسب هفته دارد (Jimenez, ۱۹۸۳). از این اندازه برای پایش رشد جنین و حجم مایع آمنیوتیک استفاده می‌شود. ارتفاع فوندوس باید به صورت فاصله رأس فوندوس تا رأس سمفیز پوبیس بر روی جدار شکم سنجیده شود. قبل از این اندازه‌گیری، مثانه بایستی تخلیه شود (Worthen, ۱۹۸۰). چاقی و توده‌های رحمی مثل لیومیوم‌ها ممکن است دقت را کاهش دهد. با استفاده از معیار ارتفاع رحم به تنهایی، حدود یک سوم از موارد محدودیت رشد جنینی تشخیص داده نمی‌شوند (کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۵b; Haragan, ۲۰۱۵).

صداها و قلبی جنین

وسایلی مثل سونوگرافی داپلر به راحتی ضربان قلب جنین را پیدا می‌کنند، و در غیاب چاقی مادری، صداها و قلبی تقریباً همیشه در هفته دهم قابل شناسایی با جنین وسایلی هستند (فصل ۱۰). تعداد ضربان قلب جنین بین ۱۱۰ تا ۱۶۰ است و معمولاً به صورت صدای دوگانه شنیده می‌شود. در صورت سمع دقیق با

می‌شود. غربالگری آنابلوئیدی جنینی در ۱۱ تا ۱۴ هفته‌گی بارداری و یا در ۱۵ تا ۲۰ هفته‌گی بسته به پروتکل انتخابی انجام می‌شود (Rink, ۲۰۱۶). به‌علاوه، نوع غربالگری‌های انتخابی، براساس سابقه خانوادگی و زمینه قومی و نژادی یا سن زوجین صورت می‌گیرد (کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۷h). این مسأله، در فصل ۱۴ به‌طور مفصل‌تر مورد بحث قرار گرفته است. مثال‌هایی از این موارد، شامل تست‌های زیر هستند: غربالگری بیماری تائید - ساکس در افراد نژاد یهودی اروپای شرقی و یا کانادایی‌های فرانسوی تبار؛ بتاتالاسمی‌ها در افراد نژاد مدیترانه‌ای، جنوب آسیا، هندی، پاکستانی و یا آفریقایی؛ آلفا تالاسمی‌ها در افراد نژاد جنوب آسیا و آفریقا؛ و آنمی داسی شکل در افراد آفریقایی، مدیترانه‌ای، خاورمیانه، کارائیب، آمریکای لاتین و هندوستان. و تریزومی ۲۱ در مادران با سن بالا.

مشاوره تغذیه

■ توصیه‌هایی برای افزایش وزن

سازمان طب و تحقیقات بین‌المللی (۲۰۰۹). گایدلاین‌ها برای افزایش وزن طی بارداری بازنگری کرده است و به دسته‌بندی میزان افزایش وزن براساس BMI قبل حاملگی ادامه داده است (جدول ۴-۹). BMI به راحتی با نمودارهای در دسترس محاسبه می‌شود. (تصویر ۱-۴۸). قابل توجه است که گایدلاین‌های جدید محدوده‌ی باریکی برای وزن اضافه شده در زنان چاق توصیه می‌کنند. همچنین این توصیه‌ها در مورد نوجوانان، زنان کوتاه قد و زنان با نژاد و مذهب خاص وجود دارند. دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶a). این اقدامات را تأیید کرده است.

Catalano (۲۰۰۷) بر این نکته تأکید نموده است که در زمان نگارش دستورالعمل‌های مؤسسه طب، نگرانی‌ها حول تولد جنین‌هایی با وزن پایین هنگام تولد بوده است، حال آن که امروزه، نگرانی‌ها بیشتر معطوف به اپیدمی چاقی است. این امر احتمالاً توضیح می‌دهد که چرا امروزه، تمایل بر وزن‌گیری پایین‌تر مادر در هنگام بارداری می‌باشد. همان‌گونه که در فصل ۴۸ عنوان شد، چاقی خطر فشارخون بارداری، پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، ماکروزومی و زایمان سزارین و عوارض دیگر را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که این خطرات وابسته به

تست‌ها نمی‌باشد. تعیین هماتوکریت (یا هموگلوبین) همراه با سرولوژی سیفیلیس (در صورتی که در جمعیت آن ناحیه شایع باشد)، بایستی در هفته‌های ۲۸ تا ۳۲ تکرار شود (Hollier, ۲۰۰۳; Kiss, ۲۰۰۴). برای زنانی که در معرض خطر بالای ابتلا به HIV در طی حاملگی هستند، تکرار آزمایش در سه ماهه سوم و ترجیحاً قبل از ۳۶ هفته‌گی توصیه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۶R). همین‌طور در زنانی که رفتارهای پرخطر برای ابتلا به هیپاتیت B دارند، باید در هنگام بستری برای زایمان مجدداً ارزیابی شوند (آکادمی اطفال آمریکا و دانشکده‌ی زنان و زایمان آمریکا، ۲۰۱۲). زنانی که (D)Rh منفی هستند و حساس نشده‌اند، بایستی در هفته‌های ۲۸ تا ۲۹ تحت آزمایش غربالگری مجدد قرار گرفته و در صورتی که هنوز حساس نشده باشند، باید ایمونوگلوبولین آنتی - D دریافت کنند (فصل ۱۵).

عفونت با استرپتوکوک‌های گروه B (GBS)

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۰b) در حال حاضر توصیه می‌نماید که کشت‌های واژینال و رکتال GBS در تمامی زنان در هفته‌های ۳۵ تا ۳۷ بارداری تهیه شوند. و دانشکده زنان و زایمان آمریکا (۲۰۱۶g) این موضوع را تأیید کرده است. در زنانی که کشت‌های مثبت دارند، پروفیلاکسی ضد میکروبی در طی زایمان تجویز می‌شود. زنان مبتلا به باکتریوری GBS و یا نوزاد قبلی مبتلا به عفونت مهاجم، بایستی پروفیلاکسی تجربی در طی زایمان دریافت کنند. تحقیقات برای بررسی واکسن تحقیقاتی در حال پیشرفت هستند (۲۰۱۶; Schrag, ۲۰۱۶; Donders). این عفونت‌ها، به‌طور کامل در فصل ۶۴ ذکر شده‌اند.

دیابت بارداری

تمامی زنان باردار باید با اخذ شرح حال، عوامل خطر ساز بالینی و یا تست‌های آزمایشگاهی روتین، از لحاظ دیابت شیرین بارداری غربالگری شوند. اگرچه انجام تست‌های آزمایشگاهی بین هفته‌های ۲۴ و ۲۸، حساس‌ترین رویکرد است، ولی برخی زنان باردار کم خطر هستند که سود کمتری از این آزمایشات می‌برند (ACOG, ۲۰۱۷c). دیابت بارداری، در فصل ۵۷ بیشتر مورد بحث قرار گرفته است.

غربالگری ژنتیکی و نقایص لوله عصبی

غربالگری سرمی نقایص لوله عصبی در ۱۵ تا ۲۰ هفته‌گی انجام

درصد از زنان باردار، ۲۶ پوند یا بیشتر وزن اضافه نمودند. طی این مطالعه، مشخص شد وزن‌گیری مادر در دوران بارداری دارای ارتباطی مثبت با وزن نوزاد در هنگام تولد است و بیشترین خطر (۱۴ درصد) جهت به دنیاآوردن نوزادی با وزن کمتر از ۳۵۰۰ گرم، مربوط به زنانی است که وزن‌گیری آنها کمتر از ۱۶ پوند می‌باشد. حدود ۲۰ درصد از زایمان‌هایی که توسط مادرانی با این وزن‌گیری پایین انجام گرفت، پره‌ترم بودند.

■ سوءتغذیه شدید

مطالعه دقیق وضعیت تغذیه در دوران بارداری، بی‌نهایت دشوار است، زیرا ایجاد کمبودهای تغذیه‌ای در جریان مطالعه، اخلاقی نیست. در مواردی که مشکلات سیاسی، اقتصادی یا اجتماعی موجب کمبودهای تغذیه‌ای شدید می‌شوند، وقایع هم‌زمان اغلب متغیرهای فراوانی ایجاد می‌کنند که نمی‌توان تأثیر آنها را به طور کمی تعیین نمود. برخی تجارب قبلی بیان می‌کنند که در زنانی که از سایر جهات سالم هستند، جهت بروز تفاوت‌های آشکار در نتایج بارداری، بایستی وضعیتی نزدیک به قحطی ایجاد شود.

در جریان زمستان سخت سال ۱۹۴۴-۱۹۴۵، محرومیت تغذیه‌ای با شدت مشخص در منطقه محصور از هلند که توسط ارتش آلمان اشغال شده بود، روی داد (Kyle, ۲۰۰۶). در بدترین زمان در طی زمستان گرسنگی، میزان جیره‌بندی به ۴۵۰ کیلوکالری در روز رسید و سوءتغذیه حالت عمومی پیدا کرد. Smith (۱۹۴۷) نتایج بارداری‌هایی که در این ۶ ماه قحطی در جریان بودند را، بررسی کرد. میانگین وزن تولد در نوزادان، حدود ۲۵۰۰ گرم کاهش یافت و پس از دسترسی به غذا، مجدداً سیر صعودی پیدا نمود. این امر نشان می‌دهد که وزن تولد عمدتاً تحت تأثیر گرسنگی در اواخر بارداری قرار دارد. هر چند، میزان مرگ و میر پری‌ناتال تغییر نکرد و هم‌چنین میزان بروز ناهنجاری‌ها یا پره‌اکلامپسی تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت. در حال حاضر، کاهش وزن در زنان چاق طی بارداری نیز با افزایش احتمال تولد نوزاد کم وزن همراه است (Cox Bauer, ۲۰۱۶).

در جنین‌های حیواناتی که مادر آنها تحت محرومیت غذایی شدید قرار گرفته بود، شواهدی از اختلال تکامل مغزی یافت گردید. Stein و همکاران وی (۱۹۷۲) تکامل آتی هوش را در مردان جوان که مادران آنها در هنگام زمستان گرسنگی طی بارداری گرسنگی کشیده بودند، بررسی نمودند. از آنجایی که تمامی مردان در سن ۱۹ سالگی تحت معاینات اجباری برای

جدول ۴-۹. توصیه‌ها برای میزان افزایش وزن به طور کلی و سرعت افزایش وزن در حاملگی

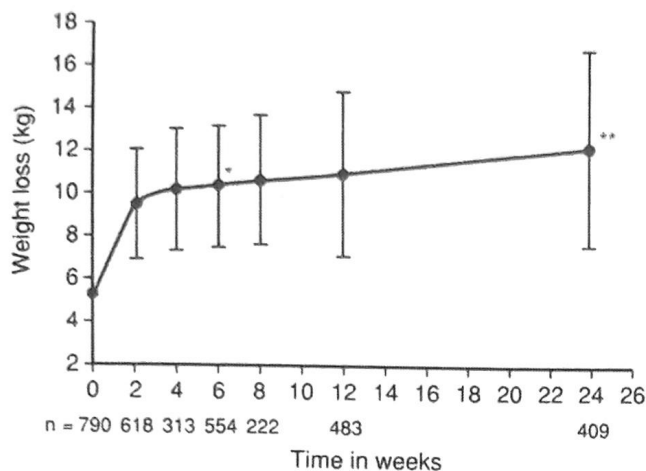
گروه (BMI)	محدوده میزان کلی اضافه وزن (پوند) ^a	میزان افزایش وزن در ۳ ماهه دوم و سوم، میانگین پوند در هفته (محدوده)
کم‌وزن (< ۱۸/۵)	۲۸-۴۰	۱(۱/۳-۱/۱)
وزن نرمال (۱۸/۵-۲۴/۹)	۲۵-۳۵	۱(۰/۸-۱/۱)
اضافه وزن (۲۵-۲۹/۹)	۱۵-۲۵	۰/۶(۰/۵-۰/۷)
چاق (≥ ۳۰)	۱۱-۲۰	۰/۵(۰/۴-۰/۶)

a. توصیه‌های تجربی برای افزایش وزن در دوقلوها شامل این موارد است:

BMI نرمال، ۳۷-۵۴ پوند، زنان دارای اضافه وزن، ۳۱-۵۰ پوند، زنان چاق، ۲۵-۴۲ پوند. BMI: شاخص توده بدنی

«میزان» اضافه شدن وزن در دوره پره‌ناتال باشند. در مطالعه‌ای که به روش کوهورت بر روی ۱۲۰۰۰۰ زن باردار چاق انجام گرفت Kiel و همکارانش (۲۰۰۷)، دریافتند که در زنانی که کمتر از ۱۵ پوند وزن اضافه نموده بودند، نرخ بروز پره‌اکلامپسی، تولد نوزادان بزرگ برای سن بارداری، و زایمان سزارین کمتر می‌باشد. DeVader (۲۰۰۷) با بررسی ۱۰۰۰۰۰ زن باردار با BMI طبیعی، دریافتند که نرخ بروز پره‌اکلامپسی، تولد نوزادان بزرگ برای سن بارداری و القای ناموفق زایمان ناهماهنگی اندازه سر و لگن و زایمان سزارین در زنانی که کمتر از ۲۵ پوند وزن اضافه نموده بودند، است. با این حال، در مطالعه مزبور، خطر تولد نوزادان کوچک برای سن بارداری افزایش یافت. مداخلات در شیوه زندگی در طول بارداری می‌تواند منجر به افزایش وزن به میزان کمتری شود (Sagedal, ۲۰۱۷).

شواهد غیرقابل انکاری وجود دارد دال بر آن که وزن‌گیری مادر در دوران بارداری، بر وزن هنگام تولد نوزاد تأثیر می‌گذارد. Martin و همکاران وی (۲۰۰۹) با استفاده از برهه‌های گواهی تولد در سال ۲۰۰۶، این مسأله را مورد بررسی قرار دادند. ۶۰



تصویر ۴-۹. کاهش وزن تجمعی از زمان آخرین ویزیت پس از زایمان تا ۶ ماه پس از زایمان. (*) دارای تفاوت آماری با کاهش وزن ۲ هفته‌ای؛ **(*) دارای تفاوت آماری با کاهش وزن ۶ هفته‌ای

به صورت تجمعی از چربی درمی‌آید که قسمتی از آن چربی پایدار ذخیره می‌شود (Widen, ۲۰۱۵؛ Berggren, ۲۰۱۶). به طور کلی، هرچه افزایش وزن در طی بارداری بیشتر باشد، وزن بیشتری پس از زایمان از دست می‌رود. جالب آن که، هیچ ارتباطی بین BMI پیش از بارداری یا وزن‌گیری پره‌ناتال، با احتباس وزن پس از زایمان یافت نشده است.

■ مقادیر مجاز پیشنهاد شده برای دریافت مواد غذایی

مؤسسه پزشکی (۲۰۱۱ و ۲۰۰۶) به طور دوره‌ای مقادیر مجاز تغذیه‌ای را، برای زنان باردار یا شیرده توصیه می‌کند. آخرین مقادیر پیشنهادی آن، در جدول ۵-۹ خلاصه شده‌اند. مکمل‌های خاص حاوی ویتامین و مواد معدنی، ممکن است منجر به مصرف بیش از حد توصیه شده گردند. علاوه بر آن، استفاده از مکمل‌های اضافی که اغلب توسط خود فرد صورت می‌گیرد، منجر به بروز نگرانی‌هایی در مورد مسمومیت با مواد مغذی در طی بارداری شده است. مواد مغذی که می‌توانند سبب بروز آثار سمی بالقوه شوند، شامل آهن، روی، سلنیوم، و ویتامین‌های A، B₆، C و D می‌باشند.

خدمت نظام قرار می‌گرفتند، انجام مطالعه امکان‌پذیر بود. نتیجه این بود که محرومیت غذایی شدید در دوران بارداری، تأثیری قابل تشخیص بر عملکرد ذهنی در آینده ندارد.

مطالعات متعددی پیرامون عواقب طولانی‌مدت کودکان متولد شده از مادرانی که دچار محرومیت‌های غذایی بوده‌اند، انجام گرفته‌اند. اخیراً Kyle و Pichard (۲۰۰۶)، مطالعات مزبور را مورد بازبینی قرار داده‌اند. کودکانی که در اواسط بارداری تا اواخر آن در معرض محرومیت‌های غذایی مادر قرار داشته‌اند، در زمان تولد، ضعیف‌تر، کوتاه‌قدتر و لاغرتر بوده‌اند و میزان بروز اختلال تحمل گلوکز، فشارخون بالا، بیماری‌های واکنشی مجاری هوایی، دیس‌لیپیدمی و بیماری‌های عروق کرونر در آنها بالاتر گزارش شده است. مواجهه نوزاد با محرومیت‌های غذایی مادر در اوایل بارداری، با چاقی زنان در بزرگسالی در ارتباط بوده است، اما این مسأله در مورد مردان صادق نبوده است. مواجهه نوزاد با محرومیت‌های غذایی مادر در اوایل بارداری، با افزایش بروز ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی، اسکیزوفرنی و اختلالات شخصیتی طیف اسکیزوفرنی همراه بوده است.

این مشاهدات، در کنار سایر یافته‌ها، به ارائه مفهومی به نام برنامه ریزی جنینی (*fetal programming*) منجر شده است. طبق این مفهوم، مرگ و میر و ناخوشی افراد در بزرگسالی به وضعیت سلامت آنها در دوران جنینی بستگی دارد. این فرضیه، که توسط Barker و همکاران وی (۱۹۸۹) ارائه شده است، و اغلب به عنوان فرضیه بارکر شناخته می‌شود، در فصل ۴۴ مورد بحث قرار گرفته است.

■ باقی ماندن وزن اضافه پس از پایان بارداری

تمامی وزن اضافه شده در طی بارداری، در طی زایمان و بلافاصله پس از آن از بین نمی‌رود. Schaubeger و همکاران (۱۹۹۲) وزن پره‌ناتال و پس از زایمان را در ۷۹۵ زن بررسی کردند. میزان افزایش وزن متوسط، حدود ۲۸/۶ پوند (۱۲/۹ کیلوگرم) بوده است. همانگونه که در تصویر ۴-۹ نشان داده شده، کاهش وزن مادر در زمان زایمان (حدود ۱۲ پوند یا ۵/۴ کیلوگرم) و ۲ هفته پس از آن (حدود ۹ پوند یا ۴ کیلوگرم) می‌باشد. همچنین ۵/۵ پوند (۲/۵ کیلوگرم) بین ۲ هفته و ۶ ماه پس از زایمان از دست می‌رود. بنابراین، متوسط اضافه وزن در بارداری ۲/۱ پوند یا ۱ kg می‌باشد. اضافه وزن بیش از حد

جدول ۵-۹. مقادیر مجاز توصیه‌شده در رژیم غذایی روزانه برای نوجوانان و زنان باردار و شیرده

شیرده ۱۹-۵۰ سال	باردار ۱۹-۵۰ سال	ویتامین‌های محلول در چربی
۱۳۰۰ μg	۷۷۰ μg	ویتامین A
۱۵ μg	۱۵ μg	ویتامین ^a D
۱۹ mg	۱۵ mg	ویتامین E
۹۰ μg	۹۰ μg	ویتامین ^a K
		ویتامین‌های محلول در آب
۱۲۰ mg	۸۵ mg	ویتامین C
۱/۴ mg	۱/۴ mg	تیامین
۱/۶ mg	۱/۴ mg	ریبوفلاوین
۱۷ mg	۱۸ mg	نیاسین
۲ mg	۱/۹ mg	ویتامین B ₆
۵۰۰ μg	۶۰۰ μg	فولات
۲/۸ μg	۲/۶ μg	ویتامین B ₁₂
		مواد معدنی
۱۰۰۰ mg	۱۰۰۰ mg	کلسیم ^a
۱/۵ g	۱/۵ g	سدیم ^a
۵/۱ g	۴/۷ g	پتاسیم ^a
۹ mg	۲۷ mg	آهن
۱۲ mg	۱۱ mg	روی
۲۹۰ μg	۲۲۰ μg	ید
۷۰ μg	۶۰ μg	سلنیوم
		سایر مواد مغذی
۷۱ g	۷۱ g	پروتئین
۲۱۰ g	۱۷۵ g	کربوهیدرات
۲۹ g	۲۸ g	فیبر ^a

(a) این توصیه‌ها براساس جذب کافی (AI) ارائه شده‌اند.

کالری‌ها

کالری در روز نسبت به میزان انرژی در زمان غیرحاملگی به ترتیب در سه ماهه اول، دوم و سوم کرده است. اضافه شدن ۱۰۰۰ kcal/d یا بیشتر منجر به تجمع چربی می‌شود (۲۰۱۵، Jebeile).

دریافت کالری برای انرژی ضرورت دارد و در صورتی که دریافت کالری ناکافی باشد، پروتئین به جای انجام عملکرد حیاتی خود در رشد و تکامل جنین، متابولیزه می‌شود. نیاز فیزیولوژیک کلی در طی بارداری، لزوماً برابر با نیاز عادی زنان غیر باردار به اضافه

همانگونه که در تصویر ۵-۹ نشان داده شده، بارداری نیاز به ۸۰ هزار کیلوکالری اضافی دارد که عمدتاً در ۲۰ هفته آخر تجمع می‌یابند. جهت برآوردن این نیاز، میزان کالری روزانه بایستی در طی بارداری ۱۰۰ تا ۳۰۰ kcal افزایش یابد (آکادمی اطفال آمریکا و ACOG، ۲۰۱۷). میزان دریافت باید در طی حاملگی افزایش یابد، و نباید به طور مساوی در طی حاملگی تقسیم شود. مؤسسه پزشکی (۲۰۰۶) توصیه به اضافه کردن ۳۴۰ و ۴۵۲ کیلو

ماهی‌های خاص و مسمومیت با متیل جیوه، در ادامه صحبت خواهد شد.

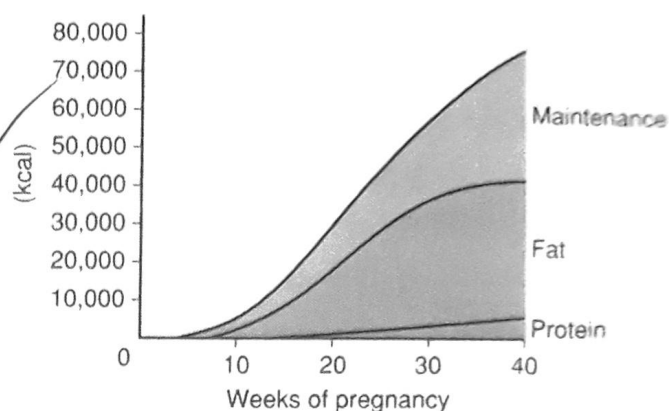
■ مواد معدنی

میزان مصرفی پیشنهادی از انواع مواد معدنی، توسط مؤسسه پزشکی (۲۰۰۶) در جدول ۵-۹ نشان داده شده است. به جز آهن و ید، عملاً تمامی رژیم‌های غذایی که کالری کافی را برای افزایش وزن مناسب تأمین می‌کنند، حاوی مواد معدنی کافی برای جلوگیری از کمبود می‌باشند.

علل افزایش نیاز به آهن در طی بارداری، در فصل ۴ ذکر شده‌اند. حدود ۳۰۰mg آهن منتقل شده به جنین و جفت و ۵۰۰mg آهن در توده هموگلوبینی در حال رشد مادر، به طور کلی تماماً پس از اواسط بارداری مصرف شده‌اند. در این زمان، نیاز به آهن در اثر بارداری و دفع آهن توسط مادر، به طور کلی حدود ۷mg در روز است (Pritchard, ۱۹۷۰). تعداد بسیار اندکی از زنان، دارای ذخایر آهن کافی جهت تأمین این نیاز هستند و رژیم غذایی، به ندرت حاوی آهن کافی جهت جابجایی به این نیازها می‌باشد. بنا به این دلایل، آکادمی اطفال آمریکا و ACOG (۲۰۱۷) توصیه آکادمی ملی علوم را مبنی بر مصرف حداقل ۲۷mg آهن المانته را به صورت مکمل روزانه در زنان باردار، تأیید می‌نمایند. این میزان، در اغلب ویتامین‌های تجویزی در دوره پری‌ناتال یافت می‌شود.

Scott و همکاران (۱۹۷۰) بیان کردند که تنها ۳۰mg آهن المنتال روزانه که به صورت فروس گلوکونات، سولفات، و یا فومارات در نیمه دوم بارداری تجویز شود، جهت تأمین نیازهای مربوط به بارداری و محافظت از ذخایر آهن قبلی کفایت می‌کند. این میزان همچنین قادر به تأمین نیازهای مربوط به دوران شیردهی نیز می‌باشد. زن بارداری که جثه بزرگی دارد، جنین دوقلو دارد، مصرف مکمل‌ها را در اواخر بارداری آغاز کرده، آهن را به طور نامنظم مصرف می‌کند و یا میزان هموگلوبین نسبتاً پایین دارد، بهتر است ۶۰ تا ۱۰۰mg آهن در روز مصرف کند. زنی که مبتلا به آنمی آشکار ناشی از کمبود آهن است، به خوبی به مکمل‌های خوراکی حاوی نمک‌های آهن پاسخ می‌دهد (فصل ۵۶). در پاسخ، سطوح فریتین سرم بیشتر از غلظت هموگلوبین افزایش پیدا می‌کند (Daru, ۲۰۱۶).

میزان پیشنهادی ید روزانه ۲۲۰µg است (جدول ۵-۹). استفاده از نمک یددار و محصولات نانی یددار، در طی حاملگی



تصویر ۵-۹. کیلوکالری انرژی تجمعی مورد نیاز برای بارداری.

نیازهای ناشی از بارداری نمی‌باشد. به عنوان مثال، نیاز اضافی به انرژی در طی بارداری به طور کامل یا نسبی توسط کاهش فعالیت فیزیکی جبران می‌شود (Hyttén, ۱۹۹۱).

■ پروتئین

به نیازهای پایه زن غیر باردار به پروتئین، بایستی نیاز به رشد و بازسازی جنین، جفت، رحم و پستان‌ها و افزایش حجم خون مادر را افزود (فصل ۴). در طی نیمه دوم بارداری، حدود ۱۰۰۰ گرم پروتئین به میزان تقریبی ۵ تا ۶ گرم در روز در بدن انباشته می‌شود (Hyttén, ۱۹۷۱). مصرف پروتئین حداکثر ۱g/kg/d برای نیل به این هدف توصیه می‌شود (جدول ۵-۹ را ببینید). در انتهای بارداری این مقادیر باید دو برابر شوند (Stephens, ۲۰۱۵). غلظت اغلب اسیدهای آمینه مانند اورنی‌تین، گلیسین، تورین (Taurine) و پرولین، در پلاسمای مادری کاهش چشمگیری می‌یابد (Hyttén, ۱۹۹۱). تنها موارد استثناء که میزان آنها در طی بارداری افزایش می‌یابد، شامل گلوتامیک اسید و آلانین هستند. به طور ترجیحی، بخش اعظم پروتئین بایستی از منابع حیوانی مانند گوشت، تخم مرغ، شیر، پنیر، ماکیان و ماهی تأمین شود، زیرا این منابع حاوی ترکیبات مطلوبی از اسیدهای آمینه می‌باشند. شیر و محصولات لبنی از مدت‌ها قبل به عنوان منبعی ایده‌آل از مواد غذایی (به ویژه پروتئین و کلسیم) برای زنان باردار یا شیرده شناخته شده‌اند. در مورد مصرف برخی از انواع

این عناصر توسط یک رژیم غذایی متعادل تأمین می‌گردند. کمبود سلیوم با بروز کاردیومیوپاتی‌های عموماً کشنده در کودکان کم سن و سال و زنانی که در سنین باروری به سر می‌برند، همراه است. از سوی دیگر، مسمومیت با سلیوم در اثر مصرف بیش از حد مکمل‌ها نیز مشاهده شده است. در زنان آمریکایی، نیاز به تجویز مکمل سلیوم گزارش نشده است.

غلظت پتاسیم در پلاسمای مادری، در اواسط بارداری حدود 0.5 mEq/L کاهش می‌یابد (Brown, ۱۹۸۶). کمبود پتاسیم در زنان باردار، در همان شرایطی روی می‌دهد که در زنان غیر باردار اتفاق می‌افتد. مثال معمول آن تهوع، استفراغ شدید بارداری است.

متابولیسم فلوراید در طی بارداری تغییر چندانی نمی‌کند (Maheshwari, ۱۹۸۳). Horowitz و Heifetz (۱۹۶۷). نتیجه گرفتند که مصرف آب فلورینه توسط مادر (در صورتی که کودکان نیز از زمان تولد از این نوع آب استفاده کرده باشند) هیچ فایده بیشتری برای کودک به همراه ندارد. Sa Roriz Fonteles و همکاران وی (۲۰۰۵) با بررسی بیوپسی‌های میکرودریل (microdrill) دندان‌های شیری، به این نتیجه رسیدند که تجویز فلوراید در دوره پره‌ناتال، در قیاس با مصرف فلوراید توسط کودک در زمان پس از تولد، باعث برداشت بیشتر فلوراید نمی‌گردد. مصرف مکمل فلوراید توسط زنان شیرده، اثری بر غلظت فلوراید در شیر مادر ندارد (Ekstromd, ۱۹۸۱).

■ ویتامین‌ها

نیاز افزوده به ویتامین‌ها در طی بارداری (جدول ۵-۹) معمولاً با هر رژیم غذایی عمومی که حاوی کالری و پروتئین کافی باشد، تأمین می‌شود. تنها استثناء، اسید فولیک است که در برخی موارد مانند بارداری‌های دچار استفراغ طولانی مدت، آنمی همولیتیک و یا چند قلوبی، نیاز به آن به طور غیر معمول افزایش می‌یابد. در کشورهای پیشرفته، تجویز روتین مولتی‌ویتامین‌ها، بروز وزن پایین هنگام تولد و محدودیت رشد جنین را کاهش داده، اما نرخ بروز زایمان پره‌ترم یا مرگ و میر پری‌ناتال را کاهش نداده است (Fawzi, ۲۰۰۷).

مکمل اسید فولیک در ابتدای بارداری می‌تواند خطرات نقص لوله عصبی را کاهش دهد (فصل ۱۳). مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (۲۰۰۴) برآورد می‌کند که از زمان اجباری شدن غنی‌سازی غلات با اسید فولیک در سال ۱۹۹۸، میزان بروز

توصیه می‌شود تا نیازهای جنین و دفع کلیوی ید در مادر را متعادل سازد. علی‌رغم این موضوع، در طی ۱۵ سال اخیر میزان مصرف ید کاهش یافته و اخیراً در برخی مناطق ناکافی است (Casey, ۲۰۱۷). کمبود شدید ید در مادر فرزندان را به ابتلا به کرتینیسم اندمیک مستعد می‌کند که با نقایص عصبی شدید همراه است. در قسمت‌هایی از چین و آفریقا، که این شرایط زیاد دیده می‌شود. شروع زود هنگام مکمل ید در حاملگی برخی از موارد کرتینیسم را جلوگیری می‌کند (Cao, ۱۹۹۴). برای رفع این مشکل اغلب مکمل‌های پره‌ناتال امروزه حاوی مقادیر متفاوتی از ید هستند.

حدود ۳۰ گرم کلسیم در بدن زنان باردار تجمع می‌یابد که بخش اعظم آن در اواخر بارداری در بدن جنین ذخیره می‌شود (Pitkin, ۱۹۸۵). این میزان کلسیم، تنها حدود ۲/۵ درصد کلسیم کلی مادر است که بخش اعظم آن در استخوان وجود دارد و می‌تواند به آسانی جهت رشد جنین مورد استفاده قرار گیرد. تلاش‌های مربوط به جلوگیری از پره‌کلامپسی توسط مکمل‌های کلسیم، مؤثر نبوده‌اند (فصل ۴۰).

کمبود شدید روی، ممکن است موجب کاهش اشتها، رشد کمتر از حد مطلوب و اختلال در بهبود زخم‌ها شود. در طی حاملگی میزان توصیه شده دریافت روی حدود 12 mg است. اما میزان بی‌خطر سطح روی برای زنان حامله هنوز مشخص نشده است. در گیاهخواران دریافت روی کمتر است (Foster, ۲۰۱۵). بیشتر مطالعات تنها استفاده از مکمل روی را در زنان مبتلا به کمبود روی در کشورهایی که از نظر منابع روی فقیر هستند، توصیه می‌کنند (Ota, ۲۰۱۵; Nossier, ۲۰۱۵).

کمبود منیزیم در اثر بارداری تا به حال مشاهده نشده است. بدون شک، در طی بیماری مزمن بدون دریافت منیزیم و همچنین در شرایط عدم بارداری، میزان منیزیم پلازما ممکن است به میزان چشمگیری کاهش یابد. کمبود منیزیم در طی بارداری‌هایی که در اثر جراحی قبلی بای‌پس روده عارضه‌دار شده‌اند، مشاهده شده است. Sibai و همکاران (۱۹۸۹) ۴۰۰ زن نخست‌زا با فشار خون طبیعی را از هفته ۱۳ تا ۲۴ بارداری به طور تصادفی تحت درمان با 365 mg مکمل منیزیم المنتال و یا قرص‌های دارونما قرار دادند. دریافت این مکمل‌ها، اثری بر هیچ یک از مقیاس‌های مربوط به نتایج بارداری نداشت.

فلزات کمیاب شامل مس، کروم، سلیوم و منگنز جهت عملکرد صحیح برخی آنزیم‌ها حیاتی می‌باشند. به طور کلی، اکثر

را در ۷۳۶ زن هندی در طی سه ماهه آخر بارداری، بررسی کردند. کمبود شدید به صورت شب‌کورگی، در میان حدود ۳٪ از زنان مشاهده شد. کمبود تحت‌بالینی این ویتامین، که به صورت غلظت رتینول سرمی زیر ۲۰ mg/dL تعریف می‌شود، در ۲۷٪ از زنان دیده شد. کمبود ویتامین A، چه به صورت تحت‌بالینی و چه شدید، با افزایش قابل توجه خطر شب‌کورگی، آنمی مادرزادی و زایمان پره‌ترم خود بخودی همراه بود (West, ۲۰۰۳).

ویتامین B12 در پلاسمای مادری، در بارداری‌های طبیعی کاهش می‌یابد. این کاهش، عمدتاً ناشی از کاهش سطح سرمی پروتئین‌های ناقل (ترانس‌کوبالامین‌ها) می‌باشد. ویتامین B12 در حالت طبیعی، تنها در غذاهای حیوانی یافت می‌شود. در حال حاضر ثابت شده که مادران گیاه‌خوار مطلق، ممکن است نوزادانی با ذخایر اندک ویتامین B12 به دنیا بیاورند. در ضمن، از آنجایی که شیر این مادران حاوی ویتامین B12 ناچیزی است، ممکن است این کمبود در نوزادی که شیر مادر می‌خورد بسیار شدید شود (Higginbottom, ۱۹۷۸). مصرف بیش از حد ویتامین C نیز، ممکن است منجر به کمبود عملکردی ویتامین B12 شود. با وجود اینکه نقش آن هنوز نامشخص است، مقادیر پایین ویتامین B12 قبل از حاملگی، شبیه آنچه در مورد فولات مشاهده می‌شود، شانس نقایص لوله عصبی را بالا می‌برد (Molloy, ۲۰۰۹).

در بسیاری از خانم‌های باردار احتیاجی به مصرف مکمل ویتامین B6 یا همان پیریدوکسین نیست (Salam, ۲۰۱۵). برای زنانی که در معرض خطر بالایی برای تغذیه ناکافی قرار دارند مصرف مکمل به میزان روزانه ۲ mg توصیه می‌شود (فصل ۵۴). در صورتی که ویتامین B6 در ترکیب با آنتی‌هیستامین‌ها یا کسی‌لامین مصرف شود، می‌تواند در بهبود اکثر موارد تهوع و استفراغ بارداری، مفید واقع شود.

میزان مجاز پیشنهادی برای مصرف ویتامین C در طی بارداری، حدود ۸۰ تا ۸۵ mg در روز، و یا حدود ۲۰٪ بیشتر از زمان غیر بارداری می‌باشد (جدول ۵-۹). یک رژیم معمولی بایستی بتواند به آسانی این میزان را تأمین کند و مکمل لازم نیست (Rumbold, ۲۰۱۵). میزان این ویتامین در پلاسمای مادری در طی بارداری کاهش می‌یابد، در حالی که میزان آن در بند ناف بالاتر است؛ پدیده‌ای که در مورد اغلب ویتامین‌های محلول در آب مشاهده می‌شود.

ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است که پس از

نقایص لوله عصبی از ۴۰۰۰ مورد در سال به حدود ۳۰۰۰ مورد در سال رسیده است. با مصرف ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک در روز در دوره پیش و حوالی باردارشدن، می‌توان از بیش از نیمی از این نقایص جلوگیری نمود. شواهد حاکی است که کمبود فولات اثر کلی بر رشد و تکامل مغز دارد (Ars, ۲۰۱۶). با افزودن ۱۴۰ میکروگرم اسید فولیک به هر ۱۰۰ گرم از محصولات فوق، تخمین زده شد که میزان اسید فولیک مصرفی در زنان آمریکایی در سنین باروری به طور متوسط ۱۰۰ میکروگرم در روز افزایش می‌یابد. هر چند، از آنجایی که منابع غذایی به تنهایی ناکافی هستند، باز هم مصرف مکمل‌های اسید فولیک توصیه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۶). همین‌طور، گروه ضربت خدمات پیشگیری از بیماری‌های آمریکا (۲۰۰۹) توصیه سطح اول (Level A) به مصرف ۴۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم فولیک اسید روزانه برای تمام زنان که قصد بارداری دارند توصیه می‌کند.

در زنی که بارداری قبلی وی دچار نقایص لوله عصبی بوده است، می‌توان با مصرف روزانه ۴ mg اسید فولیک در یک ماه قبل از بارداری و همچنین سه ماهه اول بارداری، خطر ۲ تا ۵ درصدی عود این ناهنجاری را به میزان بیش از ۷۰٪ کاهش داد. آکادمی اطفال آمریکا و ACOG (۲۰۱۷) تأکید می‌کنند که این دوز بایستی جداگانه (و نه به صورت قرص‌های متعدد مولتی ویتامین) مصرف شود تا از مصرف بیش از حد ویتامین‌های محلول در چربی جلوگیری شود.

با وجود لازم بودن ویتامین A، این ویتامین در صورت مصرف در دوزهای بالا (بیش از ۱۰۰۰۰ IU/d) باعث ناهنجاری‌های مادرزادی می‌شود. این ناهنجاری‌ها مشابه ناهنجاری‌های ایجاد شده توسط یکی از مشتقات ویتامین A، ایزوتریتینوئین (آکوتان) است که تراژون قوی است (فصل ۱۲). بتاکاروتن (نوعی پیش‌ساز ویتامین A که در سبزیجات و میوه‌ها یافت می‌شود) نمی‌تواند موجب مسمومیت با ویتامین A شود. بیشتر ویتامین‌های پره‌ناتال، میزان ویتامین A بسیار پایین‌تر از حد تراژون دارند. ویتامین A در رژیم غذایی روزمره در آمریکا به نظر کافی می‌رسد، و توصیه معمول به مکمل ویتامین A نمی‌شود. کمبود ویتامین A، یک مشکل تغذیه اندمیک در کشورهای در حال توسعه است (McCauley, ۲۰۱۵). تخمین زده می‌شود که در سراسر جهان، حدود ۶ میلیون زن باردار، به علت کمبود ویتامین A، دچار شب‌کورگی هستند (West, ۲۰۰۳). Radhika و همکاران در هند (۲۰۰۲) تأثیرات کمبود ویتامین A

در دوران پره‌ناتال

۵. قرص‌هایی حاوی نمک‌های ساده آهن را که حداقل ۳۰۰ mg آهن در روز به مادر برسانند، تجویز کنید. مکمل فولات را قبل از بارداری و در هفته‌های اول آن، تجویز کنید. مکمل ید در مناطقی که کمبود ید وجود دارد، تجویز شود.
۶. غلظت هماتوکرین و هموگلوبین را در هفته‌های ۲۸ تا ۳۲ مجدداً بررسی کنید تا هرگونه آنمی قابل توجه را بیابید.

مشکلات رایج

■ فعالیت شغلی

بیش از نیمی از کودکان در ایالات متحده، از مادران شاغل متولد می‌شوند. قوانین فدرال، کارفرمایان را از عدم استخدام زنان به علت بارداری یا احتمال بارداری منع می‌کند. قانون مرخصی طبی و خانوادگی (FMLA)، ۱۹۹۳ کارفرمایان تحت پوشش را ملزم می‌کند که جهت زایمان و مراقبت از کودک تازه متولد شده، ۱۲ هفته به زنان مرخصی بدون حقوق بدهند (۲۰۱۵، Jackson). در صورت عدم بروز عوارض، اکثر زنان می‌توانند تا زمان زایمان به کار خود ادامه دهند (آکادمی اطفال آمریکا و ACOG، ۲۰۱۷). با این حال، برخی کارها می‌تواند خطر بروز عوارض بارداری را افزایش دهد. Mozurkewich و همکاران (۲۰۰۰) ۲۹ مطالعه انجام شده بر روی بیش از ۱۶۰ هزار مورد بارداری را مورد بازبینی قرار دادند. آنها افزایش ۲۰ تا ۶۰ درصدی در میزان بروز زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد جنینی، و یا فشار خون بالا را در فعالیت‌های فیزیکی سنگین تأیید کردند. Higgins و همکاران (۲۰۰۲) طی مطالعه‌ای آینده‌نگر بر روی بیش از ۹۰۰ زن سالم نخست‌زا، دریافتند که احتمال بروز پره‌اکلامپسی در زنان شاغل، ۵ برابر بیشتر است. Newman و همکاران (۲۰۰۱) ارتباط بین خستگی شغلی و زایمان پره‌ترم را در ۲۹۰۰ زن با جنین تک قلو گزارش نمودند. آنها دریافتند که خستگی شغلی (که از روی تعداد ساعات سرپا ایستادن، شدت فعالیت جسمی و فکری، و عوامل استرس‌زای محیطی تخمین زده می‌شود) با افزایش خطر پارگی پره‌ترم پرده‌ها همراه است. میزان این خطر در زنانی که بیشترین میزان خستگی را گزارش کرده بودند، حدود ۷/۴٪ بوده است. بنابراین بایستی از هر مشغولیتی که زن باردار را در معرض فشار جسمی شدید قرار می‌دهد، اجتناب شود. به طور ایده‌آل، هیچ کار یا تفریحی نباید به حدی ادامه یابد که موجب بروز خستگی بی‌مورد شود. در طی کار، بایستی دوره‌های استراحت

آنکه به فرم فعال خود متابولیزه شد، کارایی جذب کلسیم از روده را افزایش می‌دهد، و رشد و مینرالیزاسیون استخوان را تقویت می‌کند. برخلاف اکثر ویتامین‌ها که می‌توانند تنها از رژیم غذایی تأمین شوند، ویتامین D به صورت اگزوزن در برخورد با نور آفتاب هم ایجاد می‌شود. به تازگی دریافت شده است که کمبود ویتامین D در طی حاملگی شایع است. این مورد به خصوص در گروه با ریسک بالا، شامل زنانی که با آفتاب برخورد زیادی ندارد، اقلیت‌های نژادی و مذهبی (به خصوص افراد با پوست تیره و گیاهخواران) بیشتر دیده می‌شود (Bodnar، ۲۰۰۷). این‌گونه کمبودهای مادری می‌تواند باعث ناهنجاری‌های همئوستاز اسکلتی، ریکتز مادرزادی و شکستگی در نوزاد شود (ACOG، ۲۰۱۷k). مکمل‌های ویتامین D در زنان مبتلا به آسم می‌تواند احتمال آسم کودکان را در جنین‌های این مادران کاهش دهد (Litonjua، ۲۰۱۶). هیأت مدیره غذا و تغذیه مؤسسه پزشکی (۲۰۱۱). بیان کرده که دریافت میزان کافی ویتامین D، در دوران بارداری و شیردهی ۱۵ μg در روز (۶۰۰ IU در روز) است. در زنانی که مشکوک به کمبود ویتامین D هستیم، اندازه‌گیری سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D می‌توان انجام داد. حتی در این مواقع، سطح بهینه در حاملگی هنوز مشخص نشده است (۲۰۱۶، De- Regil).

■ نظارت تغذیه‌ای عملی

اگرچه محققان به تحقیقات خود جهت شناسایی مقادیر ایده‌آل مواد معدنی مصرفی برای زن باردار و جنین وی ادامه می‌دهد، اصول پایه‌ای برای بالینگرها عبارتند از:

۱. به طور کلی، به زن باردار توصیه کنید هرچه می‌خواهد به هر مقدار که مایل است بخورد و برای خوشمزه‌شدن غذاها به آنها نمک بزنند.
۲. در زنان دچار محرومیت اقتصادی و اجتماعی، از وجود غذای کافی جهت خوردن مطمئن شوید.
۳. نحوه افزایش وزن زن باردار را بررسی کنید، به صورتی که در زنان با BMI طبیعی، همواره در محدوده ۲۵ تا ۳۵ پوند باشد.
۴. با استفاده از مشاوره تغذیه‌ای، به طور دوره‌ای مصرف غذا را بررسی کنید تا رژیم غذایی گهگاهی که فاقد ارزش غذایی است را، کشف کنید.

اجتناب شود و حتی فعالیت‌های فیزیکی محدود شوند. به عنوان مثال: افزایش فشارخون هم‌زمان با حاملگی، زایمان پره‌ترم، جفت سرراهی، و یا بیماری شدید قلبی یا ریوی. این افراد از استراحت بیشتر سود می‌برند. همچنین افرادی که حاملگی چندقلویی دارند یا مشکوک به محدودیت رشد جنین هستند، باید بیشتر استراحت کنند.

■ مصرف غذای دریایی

ماهی منبعی سرشار از پروتئین به شمار می‌رود. مقدار اسیدهای چرب اشباع در گوشت ماهی پایین بوده و به علاوه گوشت ماهی حاوی اسیدهای چرب امگا - ۳ نیز می‌باشد. با این حال، مطالعه اخیر ALSPAC^۱ نشانگر آن است که مصرف حداقل ۳۴۰g از فرآورده‌های دریایی در هر هفته، می‌توان اثرات مفیدی بر نتایج بارداری داشته باشد (Hibblen, ۲۰۰۷). از آنجایی که تمام ماهی و صدف‌ها حاوی مقادیر اندکی جیوه هستند، توصیه می‌شود زنان باردار و شیرده از مصرف برخی ماهی‌ها، که به طور بالقوه حاوی سطوح بالایی از متیل جیوه هستند، اجتناب نمایند. این ماهی‌ها عبارتند از: کوسه‌ماهی، اره‌ماهی، ماهی خال‌خالی بزرگ (king mackerel) و ماهی تاجدار (tile fish). به علاوه توصیه می‌شود زنان باردار در هر هفته، ۸-۱۲ اونس ماهی و بیش از ۶ اونس، از ماهی تون "سفید" استفاده نمایند (آژانس حفاظت‌های محیطی آمریکا، ۲۰۱۴). در صورتی که مقدار جیوه موجود در سطح ماهی‌های منطقه مشخص نباشد، مصرف ماهی بایستی به ۶ اونس در هفته محدود گردد (آکادمی اطفال آمریکا و ACOG، ۲۰۱۷).

■ غربالگری سرب

برخورد مادر با سرب، با عواقب ناگوار بارداری برای مادر و جنین وابسته به سطح خونی سرب مادر، همراهی دارد (۲۰۱۵، Taylor). این موارد شامل فشارخون بارداری، سقط خودبه‌خودی، وزن کم هنگام تولد، و اختلالات پیشرفت سیستم عصبی در جنین‌های در معرض قرار گرفته است (ACOG، ۲۰۱۶c). میزان برخورد با سرب که خطر این موارد را ارزیابی می‌کند، نامشخص است. اما، معلوم شده که این در معرض قرارگرفتن یک معضل مهم سلامت در زنان سنین باروری است و سازمان کنترل و

جدول ۶-۹. موارد ممنوعیت برای انجام ورزش در طی بارداری
بیماری ریوی یا قلبی عروقی مهم
خطر جدی زایمان زودرس: سرکلاژ، بارداری چند قلو، خونریزی قابل ملاحظه، خطر زایمان زودرس، پارگی زودرس غشاها
عوارض مامایی: پره‌اکلامپسی، جفت سرراهی، آنمی، دیابت بد کنترل شده یا صرع بد کنترل شده، چاقی مزمن، محدودیت رشد جنینی

کافی در نظر گرفته شوند. زنانی که در بارداری قبلی خود عوارضی داشته‌اند که احتمال تکرار آنها می‌رود، احتمالاً بایستی کار بدنی خود را به حداقل برسانند.

■ ورزش

به طور کلی، در صورتی که زن باردار بیش از حد خسته نشود یا در معرض خطر ضربه و آسیب نباشد، لزومی به محرومیت فعالیتی نمی‌باشد (۲۰۱۶، Davenport). Clapp و همکاران وی (۲۰۰۰)، گزارش کردند که در گروهی که ورزش می‌کردند، اندازه جفت و وزن هنگام تولد به نحو قابل ملاحظه‌ای بیشتر بود. Duncombe و همکاران وی (۲۰۰۶) یافته‌های مشابهی را در ۱۴۸ زن گزارش نمودند. در مقابل، Magann و همکاران (۲۰۰۲) به طور آینده‌نگر به جمع‌آوری اطلاعات مربوط به نحوه فعالیت در ۷۵۰ زن سالم در طی بارداری پرداختند و متوجه شدند که در میان زنان شاغل، ورزش با تولد نوزادان کوچکتر و اختلالات زایمانی بیشتر همراه بود.

ACOG (۲۰۱۷g) توصیه می‌کند که پیش از تنظیم یک برنامه ورزشی، یک معاینه بالینی کامل به عمل آید. در صورت عدم وجود منع بالینی (جدول ۶-۹)، زن باردار بایستی تشویق شود که حداقل هر هفته ۱۵۰ دقیقه به یک فعالیت بدنی منظم با شدت متوسط بپردازد. در هر فرد خاص، بایستی این فعالیت و خطرات بالقوه آن بررسی شوند. مثال‌هایی از فعالیت بی‌خطر شامل پیاده‌روی، دو، شنا، دوچرخه ثابت و ائروبیک سبک می‌باشد. بایستی از فعالیت‌های پرخطر با احتمال سقوط یا ضربه به شکم اجتناب شود. همچنین بایستی از شیرجه از روی سکو پرهیز شود، زیرا در این حالت جنین در معرض خطر بالایی برای بیماری افت فشار (decompression sickness) قرار دارد. در موارد عوارض خاصی از حاملگی، بهتر است از ورزش

پیشگیری از بیماری‌ها (۲۰۱۰a) گایدلاین‌هایی برای غربالگری و مدیریت برخورد زنان حامله و شیرده را فراهم کرده است. این گایدلاین‌ها که توسط ACOG تأیید شده‌اند (۲۰۱۶c). اگر سطح خونی سرب بیش از $5\mu\text{g/dL}$ باشد، مشاوره کامل می‌شود و منبع سرب شناسایی و نابود می‌شود. سطح خونی‌های بعدی باید گرفته شوند. سطوح سرب بیش از $45\mu\text{g/dL}$ ، به معنی مسمومیت با سرب است و زنان این گروه کاندید درمان با شلاتور هستند. این حاملگی‌ها باید با همیاری متخصصین درمان مسمومیت سرب درمان شوند (www.cdc.gov/nceh/lead/).

■ مسافرت اتومبیل و هوایی

بایستی به زنان باردار توصیه نمود که حین نشستن در اتومبیل از کمربندهای ایمنی ۳ تکه‌ای با موقعیت صحیح استفاده کنند (فصل ۴۷). بخش پایینی کمربند ایمنی بایستی زیر شکم زن باردار قرار گیرد و از روی بخش فوقانی کشاله ران وی عبور کند. کمربند باید طوری بسته شود که تا حد ممکن راحت باشد. بخش شانه‌ای کمربند نیز بایستی برای بیمار راحت باشد و بین پستان‌ها قرار گیرد. لزومی به غیرفعال‌سازی کیسه‌های هوایی اتومبیل‌ها در طی بارداری وجود ندارد.

به طور کلی مسافرت هوایی در زنان سالم هیچ اثر زیانباری بر بارداری ندارد (انجمن طبی هوانوردی، ۲۰۰۳). آکادمی اطفال آمریکا و ACOG (۲۰۱۷ و ۲۰۱۶a) نتیجه گرفتند که در صورت عدم وجود عوارض طبی یا مامایی، زنان باردار تا هفته ۳۶ قادرند به سلامت با هواپیما پرواز کنند. توصیه می‌شود که زنان باردار همان توصیه‌های مربوط به سایر مردم را در سفرهای هوایی رعایت کنند، که شامل حرکت دادن دوره‌ای اندام‌های تحتانی، راه رفتن حداقل ساعتی ۱ بار جهت کاهش ترومبوآمبولی وریدی و استفاده از کمربند ایمنی در حالت نشسته می‌باشند. یکی از خطرات بالقوه در طی مسافرت (به ویژه سفرهای بین‌المللی)، ابتلاء به بیماری‌های عفونی و یا بروز مشکلی به دور از مراکز درمانی مناسب می‌باشد (Ryan, ۲۰۰۲).

■ مقاربت جنسی

در زنان باردار سالم، مقاربت جنسی معمولاً ضرری ندارد. اما در صورت تهدید به سقط، جفت سرراهی و خطر زایمان زودرس مقاربت نباید صورت گیرد. نزدیک به ۱۰ هزار زن در یک بررسی آینده‌نگر توسط «گروه مطالعه عفونت واژینال و زودرس بودن

نوزاد» شرکت کرده و در مورد فعالیت جنسی در طی بارداری با آنها مصاحبه شد (Read, ۱۹۹۳). با پیشرفت تدریجی بارداری، تعداد دفعات مقاربت به میزان قابل توجهی کاهش یافته بود. در هفته ۳۶، ۷۲٪ از این زنان کمتر از یک بار مقاربت را در هفته گزارش کردند. این کاهش ناشی از کاهش میل جنسی و ترس از آسیب به بارداری بوده است (Staruch, ۲۰۱۶؛ ۲۰۰۰؛ Bartellas).

مقاربت به‌خصوص در اواخر بارداری، خطرناک گزارش نشده است. Grudzinski و همکاران (۱۹۷۹) هیچگونه ارتباطی بین سن بارداری در زمان زایمان و تعداد دفعات مقاربت در طی ۴ هفته آخر بارداری، نیافتند. به نحوی مشابه، Sayle و همکاران (۲۰۰۱) دریافتند که خطر زایمان در طی ۲ هفته پس از مقاربت افزایش نیافته، و در حقیقت کاهش یافته است. Tan و همکاران وی (۲۰۰۷) زنانی را که قرار بود تحت القای غیراورژانس زایمان قرار گیرند، مطالعه نمودند و دریافتند چه در گروهی که زنان مقاربت نداشتند و چه در گروهی که زنان مقاربت را ذکر می‌کردند، نیمی از افراد دچار زایمان خودبخود گردیدند.

گهگاه، مقاربت دهانی - واژینال نتایج خطرناکی به همراه دارد. Aronson و Nelson (۱۹۶۷) یک مورد مرگ ناشی از آمبولی هوا در اواخر بارداری را گزارش نمودند که ناشی از دمیدن هوا به درون واژن در اثر مقاربت دهانی بوده است. موارد نزدیک به مرگ دیگری نیز گزارش شده‌اند (Bembardt, ۱۹۸۸).

■ مراقبت از دندان‌ها

معاینه دندان‌ها بایستی در طی معاینات پره‌ناتال انجام گیرد و مادر تشویق به رعایت بهداشت مناسب دندان‌ها شود. گزارش شده است که بیماری‌های پریودنتال، با زایمان پره‌ترم ارتباط دارند. متأسفانه، درمان بیماری‌های پریودنتال باعث بهبود سلامت دندان‌ها می‌شود، اما از زایمان پره‌ترم جلوگیری نمی‌کند (Michalowicz, ۲۰۰۶). بارداری موجب تشدید پوسیدگی دندان نمی‌شود. همچنین، ممنوعیتی برای درمان‌های دندان‌پزشکی از جمله رادیوگرافی‌های دندان‌ی در طی بارداری وجود ندارد (Giglio, ۲۰۰۹).

■ ایمن‌سازی

توصیه‌های فعلی در زمینه ایمن‌سازی در طی بارداری، در جدول ۹-۷ خلاصه شده‌اند. طی دهه گذشته، برخی نگرانی‌ها پیرامون

جدول ۷-۹. توصیه‌هایی برای ایمن‌سازی در طی بارداری			
عامل ایمنوبیولوژیک	اندیکاسیون ایمن‌سازی در طی بارداری	دوز مصرفی	توضیحات
واکسن‌های حاوی ویروس زنده ضعیف شده			
سرخک	ممنوع است، ایمنوگلوبولین‌ها را در سطور پایین مطالعه کنید.	تک دوز به صورت زیرجلدی، ترجیحاً به صورت MMR ^a	زنان مشکوک را پس از زایمان واکسینه کنید. شیردهی ممنوعیتی برای تزریق این واکسن ندارد.
اوریون	ممنوع است	تک دوز، ترجیحاً به صورت MMR	زنان مشکوک را پس از زایمان واکسینه کنید.
سرخجه	ممنوع است، ولی تا به حال سندرم سرخجه مادرزادی پس از واکسیناسیون مشاهده نشده است.	تک دوز، ترجیحاً به صورت MMR	زنان مشکوک را پس از زایمان واکسینه کنید. تراتوژنیسیته این واکسن در تئوری مطرح شده و تا به حال اثبات نشده است.
فلج اطفال	به جز زنانی که در معرض خطر بالایی برای تماس با آن قرار دارند، به طور روتین در ایالات متحده تجویز نمی‌شود. ^b	اولیه: دو دوز زیر جلدی با فواصل ۴-۸ هفته‌ای و دوز سوم ۶-۱۲ ماه پس از دوز دوم حفاظت بینایی: یک دوز خوراکی (در صورت شیوع بیماری)	واکسن برای زنان مشکوکی که در نواحی اندمیک سفر می‌کنند و یا سایر شرایط پرخطر، اندیکاسیون دارد.
خوراکی = ویروس زنده ضعیف شده			
زیرجلدی = ویروس غیر فعال با قدرت بالا			
تب زرد	سفر به مناطق پرخطر	تک دوز زیرجلدی	ابتلا به بیماری خطرات تئوریک محدود شده را افزایش می‌دهد.
واریسلا	ممنوع است، ولی تا به حال عوارض زیانباری در بارداری نداده است.	دو دوز لازم است، که دوز دوم ۴-۸ هفته پس از دوز اول تجویز می‌شود.	تراتوژنیسیته این واکسن بیشتر تئوری است. زنان مشکوک را بایستی پس از زایمان واکسینه کرد.
آبله (واکسینا)	در زنان باردار و کسانی که درون منزل با زن باردار در تماس هستند، ممنوع است.	تک‌دوز زیرجلدی، ایجاد خراش‌های متعدد با لانتست	تنها واکسنی که می‌دانیم باعث آسیب رسیدن به جنین می‌شود.
سایر موارد			
آنفلوآنزا	تمامی زنانی که در طی فصل آنفلوآنزا (آبان تا فروردین) باردار خواهند بود، بدون در نظر گرفتن مدت بارداری	یک دوز عضلانی سالانه	حاوی ویروس غیر فعال شده
هاری	اندیکاسیون‌های مربوط به پروفیلاکسی با بارداری تغییر نمی‌کنند؛ هر مورد را بایستی جداگانه در نظر گرفت.	بایستی با مدیران سلامتی عمومی در مورد اندیکاسیون، دوز و نحوه تجویز مشورت کرد.	حاوی ویروس کشته شده
ویروس پاپیلوم انسانی	توصیه نشده است.	سه دوز عضلانی در ۰، ۱، ۶ ماه	واکسن پلی‌والان که هر دو ویروس‌های غیرفعال هستند و آثار تراتوژنیک با هیچ‌یک مشاهده نشده است.

جدول ۷-۹. توصیه‌هایی برای ایمن‌سازی در طی بارداری (ادامه)

عامل ایمنوبیولوژیک	اندیکاسیون ایمن‌سازی در طی بارداری	دوز مصرفی	توضیحات
هپاتیت B	پیش و پس از مواجهه، برای زنانی که در معرض خطر عفونت قرار دارند مثل بیماری مزمن کبد یا کلیه	سه دوز متوالی عضلانی در ماه‌های صفر، یک و شش	در برخی موارد، همراه با ایمنوگلوبولین هپاتیت B تجویز می‌شود. نوزادان مواجهه یافته نیاز به واکسیناسیون بدو تولد و ایمنوگلوبولین در اولین فرصت دارند. تمامی نوزادان بایستی دوز حین تولد واکسن را دریافت کنند.
هپاتیت A	در صورت در خطر بودن (مسافرت بین‌المللی)، دوز پیش مزمن بیماری کبدی و پس از مواجهه لازم است.	دو دوز عضلانی با فاصله ۶ ماهه	ویروس غیر فعال شده
پنوموکوک	اندیکاسیون‌ها در اثر بارداری تغییری نمی‌کنند. برای زنان مبتلا به فقدان طحال؛ بیماری‌های متابولیک، کلیوی، قلبی و ریوی؛ سیگاری‌ها؛ نقایص ایمنی	در بالغین تنها یک دوز، در زنان پرخطر بایستی ظرف ۶ سال بعد، دوز دوم تلقیح شود.	واکسن پلی‌ساکاریدی پلی‌والان، بی‌خطر بودن در سه ماهه اول ارزیابی نشده است.
مننگوکوک	اندیکاسیون‌ها در اثر بارداری تغییری نمی‌کنند. در صورت شیوع نامعمول بیماری، واکسیناسیون توصیه می‌شود.	تک دوز؛ واکسن تتراوالان دو دوز در فقدان طحال	پروپیلاکسی ضد میکروبی در صورت مواجهه قابل توجه
تیفوئید	بجز در موارد تماس نزدیک و مداوم یا سفر به نواحی اندمیک، به طور روتین توصیه نمی‌شود.	واکسن کشته شده اولیه: ۲ تزریق با فاصله بیش از ۴ هفته تقویتی: یک دوز، زمان آن هنوز تعیین نشده است	واکسن ضعیف شده زنده (خوراکی) و با واکسن مرده (تزریقی)، نوع خوراکی ترجیح دارد.
سیاه زخم	فصل ۶۴	۶ دوز اولیه و سپس یک دوز تقویتی سالانه	فرآورده‌ای از مخلوط فاقد سلول آنتراکس B و فاقد باکتری مرده یا زنده؛ تراتوزنیسیته واکسن، در حد نظریه است.
توکسوپلازما	در هر حاملگی توصیه می‌شود، ترجیحاً در هفته ۲۷ و ۳۶ برای حداکثر ایمنی پاسیو جنین	اولیه: دو دوز عضلانی با فواصل ۱-۲ ماه و دوز سوم، ۶-۱۲ ماه پس از دوز دوم تقویتی: تک دوز عضلانی هر ۱۰ سال پس از تکمیل دوزهای اولیه به عنوان قسمتی از نگهداری زخم بیش از ۵ سال پس از آخرین واکسن، یا ۱ بار در هر حاملگی.	توکسوپلازما - سیاه‌سرفه بدون سلول (Tdap)

جدول ۹-۲. توصیه‌هایی برای ایمن‌سازی در طی بارداری (ادامه)			
عامل ایمنوبیولوژیک	اندیکاسیون ایمن‌سازی در طی بارداری	دوز مصرفی	توضیحات
هیپاتیت B	پروфіیلاکسی پس از مواجهه	بستگی به مواجهه دارد (به فصل ۵۵ مراجعه کنید).	توکسوئید ترکیبی دیفتتری کزاز همراه با سیاه سرفه بدون سلول (Tdap) ارجح است. ارتقا وضعیت ایمنی باید قسمتی از مراقبت قبل از زایمان باشد.
هاری	پروфіیلاکسی پس از مواجهه	نصف دوز در محل آسیب و نصف دوز در عضله دلتوئید	معمولاً همراه با واکسن ویروس کشته شده هاری مصرف می‌شود.
کزاز واریسلا	پروфіیلاکسی پس از مواجهه بایستی در زنان مواجهه یافته تجویز شود تا مانع از عفونت مادری (و نه مادرزادی) شود.	تک دوز عضلانی تک دوز عضلانی ظرف ۹۶ ساعت پس از مواجهه	همراه با توکسوئید کزاز مصرف می‌شود همچنین برای نوزادان یا زنان مبتلا به واریسلا، ظرف ۴ روز قبل یا ۲ روز پس از زایمان تجویز می‌شود.
ایمونوگلوبولین‌های استاندارد			
هیپاتیت A واکسن ویروسی هیپاتیت A بایستی همراه با ایمونوگلوبولین هیپاتیت A مصرف شود	پروфіیلاکسی پس از مواجهه و برای افراد در معرض خطر	۰/۰۲ mL/kg عضلانی در هر دوز	در اولین فرصت ممکن و ظرف ۲ هفته پس از مواجهه؛ نوزادانی که مادران آنها حامل ویروس هستند و یا در زمان زایمان بیمار می‌باشند، بایستی یک دوز ۰/۵ میلی‌لیتری در اولین فرصت پس از تولد دریافت کنند
<p>(a) برای دانشجویانی که وارد مؤسسه آموزشی بالاتر می‌شوند، پرسنل تازه استخدام شده پزشکی و سفر به خارج، دو دوز لازم است.</p> <p>(b) واکسن فلج اطفال غیر فعال شده، برای بالغین واکسینه نشده با خطر بالا تجویز می‌شود.</p>			

را از مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در پایگاه www.cdc.gov/vaccines دریافت کرد.

میزان عفونت سیاه‌سرفه در آمریکا افزایش یافته است (Morgan, ۲۰۱۵؛ ۲۰۱۶ و ۲۰۱۳b). شیرخواران در معرض خطر مرگ از سیاه‌سرفه هستند و کاملاً وابسته به ایمن‌سازی پاسیو با استفاده از آنتی‌بادی‌های مادری هستند، تا زمانی که واکسیناسیون از ۲ ماهگی شروع شود. این موضوع باعث توصیه به استفاده از واکسن ثلاث (Tdap؛ توکسوئید کزاز، توکسوئید

مواجهه جنین با نگهدارنده تیمروزال (thimerosal) موجود در برخی واکسن‌ها، منجر به منع مصرف این واکسن‌ها در دوران پیش از تولد شده است. بی‌اساس بودن این مسأله، اثبات شده، اما بحث هنوز ادامه دارد (Sugarman, ۲۰۰۷؛ Thompson, ۲۰۰۷؛ Tozzi, ۲۰۰۹). به این ترتیب، مصرف واکسن‌های مزبور در دوران بارداری توصیه می‌گردد. ACOG (۲۰۱۶b) تأکید می‌کند که اطلاعات فعلی در زمینه بی‌خطر بودن واکسن‌های تجویز شده در طی بارداری، در حال تغییر هستند و می‌توان آخرین اطلاعات

رشد جنین همراهی داشته باشد. Clausson و همکاران (۲۰۰۲) هیچ رابطه‌ای بین مصرف متوسط کافئین (کمتر از ۵۰۰mg روزانه) و وزن کم هنگام تولد، تولد پره‌ترم، و محدودیت رشد جنین پیدا نکردند. Bech و همکاران (۲۰۰۷)، ۱۲۰۰ زن حامله را به صورت تصادفی به ۲ گروه حداقل روزانه ۳ فنجان قهوه با کافئین و بدون کافئین می‌خوردند، تقسیم کردند. تفاوتی بین وزن هنگام تولد، و سن حاملگی در زمان زایمان بین دو گروه مشاهده نشد. گروه مطالعه‌ی CARE (۲۰۰۸)، هرچند، ۲۶۳۵ حاملگی با خطر کم را مطالعه کردند و گزارش کردند که محدودیت رشد جنین در گروهی که بیش از ۲۰۰mg کافئین روزانه دریافت می‌کردند، نسبت به گروهی که کمتر از ۱۰۰mg کافئین دریافت می‌کردند، ۱/۴ برابر بیشتر است (ACOG ۲۰۱۶d) مصرف متوسط کافئین (کمتر از ۲۰۰mg روزانه) به نظر می‌رسد که با سقط و تولد پره‌ترم همراهی نداشته باشد. اما ارتباط بین مصرف کافئین و محدودیت رشد جنین هنوز مشخص نشده است. انجمن رژیم غذایی آمریکا (۲۰۰۸) توصیه می‌کند که مصرف کافئین در طی بارداری به کمتر از ۳۰۰mg روزانه (حدود ۵ فنجان قهوه) محدود شود.

■ تهوع و سوزش سردل

تهوع و استفراغ، در طی نیمه اول بارداری شایع هستند. این وضعیت معمولاً بین اولین و دومین دوره قاعدگی عقب افتاده آغاز می‌شود و تا هفته ۱۴ تا ۱۶ ادامه می‌یابد. گرچه این حالت در هنگام صبح بیشتر است (که به اشتباه بیماری صبحگاهی نامیده شده). ولی ممکن است در سراسر طول روز ادامه یابد. Lacroix و همکاران (۲۰۰۰) دریافتند که حدود ۳/۴ از زنان باردار بروز تهوع و استفراغ را گزارش داده‌اند و این وضعیت به طور متوسط ۳۵ روز طول کشیده است. نیمی از زنان تا هفته ۱۴، و ۹۰٪ آنان تا هفته ۲۲ بهبود یافته‌اند. در میان ۸۰٪ از زنان، تهوع در سراسر طول روز ادامه یافته است.

درمان تهوع و استفراغ در طی بارداری، به ندرت می‌تواند چنان موفقیت‌آمیز باشد که باعث رهایی مادر از علائم گردد. خوشبختانه، اغلب می‌توان ناراحتی و احساس ناخوشایند ناشی از این مسئله را به حداقل رساند. خوردن مقادیر کمتر غذا با فواصل مکرر در درمان این حالت کمک کننده است. Borrelli (۲۰۰۵) با مرور سیستماتیک مقالات مختلف اظهار داشتند که درمان گیاهی (زنجبیل) احتمالاً مؤثر است. علائم خفیف اغلب به تجویز

خفیف دیفتری، سیاه‌سرفه بدون سلول) شده است (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۳a). همان‌طور که توسط Healy و همکاران (۲۰۱۳) نشان داده شده است، آنتی‌بادی‌های ضد سیاه‌سرفه مادری نسبتاً عمر کوتاهی دارند، و تجویز واکسن ثلاث قبل از حاملگی یا حتی در نیمه اول حاملگی، نمی‌تواند محافظت بالا با آنتی‌بادی در نوزاد ایجاد کند. کمیته‌ی توصیه به ایمونیزاسیون، توصیه کرده است که یک دوز واکسن ثلاث در هر دوره حاملگی به زنان تجویز شود. که به صورت بهینه بین هفته ۲۷ تا ۳۶ حاملگی برای حداکثر انتقال آنتی‌بادی به جنین انجام می‌شود (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۶ و ۲۰۱۳b). ACOG هم از این توصیه حمایت کرده است (۲۰۱۷j).

تمام زنانی که در فصل آنفلوانزا باردار خواهند بود، بایستی بدون توجه به مرحله بارداری، واکسن آنفلوانزا دریافت کنند. زنانی که مبتلا به بیماری‌های طبی زمینه‌ای هستند و خطر بروز عوارض در آنها بالاتر است، بایستی واکسن را پیش از شروع فصل آنفلوانزا دریافت نمایند (آکادمی اطفال آمریکا و ACOG، ۲۰۱۲). Zaman و همکاران وی (۲۰۰۸) نشان دادند که در پی واکسیناسیون پره‌ناتال مادر، خطر بروز آنفلوانزا در شش ماهه نخست زندگی کودک، حدود ۶۳ درصد کاهش می‌یابد. به علاوه، خطر بروز بیماری‌های تنفسی تب‌دار در این کودکان، حدود یک سوم کاهش می‌یابد.

زنانی که در طی بارداری در معرض ابتلاء به سرخجه قرار دارند باید بعد از زایمان واکسن MMR (سرخک، اوریون، سرخجه) را دریافت کنند. اگرچه تجویز این واکسن در جریان بارداری توصیه نمی‌شود، اما تاکنون موردی از سندرم سرخجه مادرزادی در اثر تزریق سهوی این واکسن گزارش نشده است. در دوران شیردهی، هیچگونه ممنوعیتی برای تجویز واکسن MMR وجود ندارد (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۱).

■ کافئین

اینکه مصرف کافئین باعث عواقب ناگوار حاملگی می‌شود، هنوز کاملاً مشخص نیست. همان‌طور که در فصل ۱۸ به طور خلاصه آمده است، مصرف زیاد روزانه‌ی کافئین (۵ فنجان یا ۵۰۰mg کافئین) مختصراً شانس سقط را افزایش می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد مصرف متوسط (کمتر از ۲۰۰mg روزانه) خطر را افزایش نمی‌دهد.

هنوز مشخص نیست که کافئین با تولد پره‌ترم یا اختلال

و یخ (۵٪) بوده‌اند. میزان شیوع آنمی در زنان مبتلا به پیکا ۱۵٪ و در زنانی که دچار پیکا نبوده‌اند، حدود ۶٪ بوده است. جالب اینجاست که میزان زایمان پر ه‌ترم خود بخودی در زیر ۳۵ هفته، در زنان مبتلا به پیکا دو برابر بالاتر بوده است. زنان باردار گهگاه از ترشح فراوان بزاق شکایت می‌کنند (پتالیسم). گاهی به نظر می‌رسد که علت این حالت، تحریک غدد بزاقی توسط خوردن نشاسته باشد. ولی اغلب علت ناشناخته است.

■ سردرد یا کمردرد

برآورد می‌شود که حداقل ۵ درصد بارداری‌ها دچار سردرد نوع جدید یا با شروع جدید شوند (Spierings, ۲۰۱۶). سردردهای معمول اغلب مشکل جهانی است. استامینوفن برای اکثر آنها مناسب است و به‌صورت مفصل در فصل ۶۰ بحث شده است. تقریباً ۷۰٪ از زنان باردار تا حدی دچار کمردرد می‌شوند (Wang؛ Liddle, ۲۰۱۵؛ Wang, ۲۰۰۴). کمردرد خفیف اغلب به دنبال کشش، خستگی، خم‌شدن، بلندکردن اجسام و یا پیاده‌روی بیش از حد روی می‌دهد. با توصیه به چپ‌نامه زدن به جای خم‌شدن حین برداشتن اشیاء از روی زمین، حمایت پشت به کمک بالش حین نشستن و عدم پوشیدن کفش‌های پاشنه بلند، می‌توان میزان کمردرد را کاهش داد. با پیشرفت حاملگی کمردرد شدیدتر می‌شود و در زنان چاق و با سابقه کمردرد شایع‌تر است. در بعضی موارد کمردرد تا سال‌ها پس از حاملگی ادامه می‌یابد (Norén, ۲۰۰۲).

تا زمانی که معاینه کامل ارتوپدی انجام نشده است، نبایستی کمردرد شدید را تنها به بارداری نسبت داد. برخی زنان مبتلا به درد شدید کمر و لگن ممکن است دچار استئوپروز ناشی از بارداری، دیسک کمر، استئوآرتریت مهره‌ای و یا آرتریت سپتیک داشته باشد (Smith, ۲۰۰۸). به طور شایع، اسپاسم عضلانی و حساسیت موضعی از نظر بالینی جزو دسته‌بندی آسیب کششی حاد یا فیبروزیت تقسیم می‌شوند. با وجود اینکه تحقیقات بالینی در حاملگی محدود است، این کمردردها معمولاً به آنالژزیک‌ها، گرما و استراحت خوب پاسخ می‌دهند. استامینوفن ممکن است به صورت مرم استفاده شود. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی ممکن است مفید واقع شوند، اما فقط باید مدت کوتاهی استفاده

ویتامین B₆ همراه با داکسی‌لامین جواب می‌دهند، اما برخی زنان نیازمند تجویز فنوتیازین یا ضد استفراغ‌های مسدودکننده گیرنده‌های H₁ می‌باشند (ACOG, ۲۰۱۵c). در برخی زنان، استفراغ ممکن است به حدی شدید باشد که مشکلاتی جدی مانند دهیدراتاسیون، اختلال الکترولیت‌ها و اسید - باز و کتوز ناشی از گرسنگی روی دهند. این حالت، استفراغ شدید بارداری^۱ نام دارد.

سوزش سردل، یکی از شایع‌ترین شکایات زنان باردار به شمار می‌رود و ناشی از رفلکس محتویات معده به بخش تحتانی مری می‌باشد. افزایش میزان رگورژیتاسیون در طی بارداری، به احتمال زیاد ناشی از جابجایی معده به طرف بالا و فشار بر آن از سوی رحم و همچنین شل شدن اسفنکتر تحتانی مری می‌باشد. اجتناب از خم شدن یا صاف خوابیدن پیشگیرانه است. در بسیاری از خانم‌های باردار، علائم خفیف هستند و با رژیم غذایی که در هر وعده حجم کمتر ولی دفعات متناوب دارد، بهبود می‌یابد (Phupong, ۲۰۱۵). به‌خصوص، هیدروکسید آلومینیوم، تری‌سیلیکات منیزیم و یا هیدروکسید منیزیم، به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر تجویز می‌شوند. درمان سوزش سردل یا تهوع که به این تدابیر ساده پاسخ نمی‌دهند، در فصل ۵۴ ذکر شده است.

■ پیکا (هرزه‌خواری) و پتالیسم (افزایش بزاق)

ویار زنان باردار نسبت به غذاهای عجیب، پیکا خوانده می‌شود. شیوع آن در جهان ۳۰ درصد تخمین زده شده است (۲۰۱۶، Fawcett). گاهی مواد غیر خوراکی مانند یخ (پاگوفازی)، نشاسته (آمیولوفازی) و یا خاک (ژئوفازی) ممکن است غلبه داشته باشند. عدم‌ای اعتقاد دارند که این تمایل، در اثر کمبود شدید آهن بروز می‌کند. اگرچه برخی زنان به این مواد تمایل دارند و از سوی دیگر این تمایل معمولاً با اصلاح کمبود آهن بهبود می‌یابد، ولی تمامی زنان باردار مبتلا به پیکا لزوماً دچار کمبود آهن نمی‌باشند. در حقیقت، در صورت غلبه این «غذاهای» عجیب بر رژیم غذایی عادی، کمبود آهن تشدید شده و یا نهایتاً روی خواهد داد.

Patel و همکاران (۲۰۰۴)، به طور آینده‌نگر فهرست غذایی بیش از ۳۰۰ زن را در طی سه ماهه دوم بارداری بررسی کردند. شیوع پیکا حدود ۴٪ بوده است. شایع‌ترین مواد غیر خوراکی بلعیده شده شامل نشاسته (۶۴٪)، خاک (۱۴٪)، خمیر ترش (۹٪)

علائم را پیدا می‌کنند (Poskus, ۲۰۱۴). درد و تورم معمولاً با مصرف مواد بی‌حس‌کننده موضعی، گازهای مرطوب و گرم، و نیم‌کننده‌های مدفوع از بین می‌رود. ترومبوز یک هموروئید خارجی می‌تواند درد شدیدی ایجاد کند، ولی معمولاً می‌توان تحت بی‌حسی موضعی لخته را از راه برش دیواره ورید خارج ساخت.

■ خواب و خستگی

در اوایل بارداری، اغلب زنان از خستگی و تمایل زیاد به خوابیدن شکایت می‌کنند. این مورد احتمالاً به علت اثر خواب‌آور پروژسترون است که در سه ماهه اول با تهوع استفراغ همراه باشد و در مراحل آخر حاملگی، با ناراحتی‌هایی عمومی، افزایش تعداد دفعات ادرار، و دیس‌پنه شدت یابد. طول مدت خواب با چاقی و میزان اضافه وزن بارداری رابطه دارد (Lockhart, ۲۰۱۵). Facco (۲۰۱۶). همین‌طور، به نظر می‌رسد کیفیت خواب با پیشرفت حاملگی کمتر می‌شود. Wilson و همکارانش (۲۰۱۱) پلی‌سومنوگرافی در طول شب انجام دادند و مشاهده کردند که زنان در سه ماهه سوم بارداری کیفیت خواب کمتری داشتند. بیشتر از خواب بیدار می‌شدند، کمتر به مرحله ۴ خواب (خواب عمیق) و حرکات سریع چشم می‌رسیدند. زنان حامله در سه ماهه اول هم با میزان کمتری همین مشکلات را داشتند. خوابیدن در طول روز و استفاده از آرام‌بخش در هنگام خواب (مثل دیفن‌هیدرامین [Benadryl]) ممکن است کمک‌کننده باشد.

■ ایجاد بانک خون بند ناف

از زمان اولین انتقال خون موفق بند ناف در سال ۱۹۸۸، بیش از ۲۵/۰۰۰ انتقال خون بند ناف برای درمان سرطان‌های هماتوپوئیتیک و بیماری ژنتیک دیگر صورت گرفته است (Butler, ۲۰۱۱). دو گونه بانک خون بند ناف وجود دارد: بانک‌های عمومی و بانک‌های خصوصی. بانک‌های عمومی جهت اهدای الونیک و برای استفاده توسط دریافت‌کننده‌های خویشاوند یا غیرخویشاوند به کار می‌روند (مانند اهدای فرآورده‌های خونی) (Armson, ۲۰۱۵). بانک‌های خصوصی، در ابتدا برای ذخیره سلول‌های بنیادی برای استفاده آینده خود شخص دهنده به وجود آمدند؛ این بانک‌ها برای ذخیره و پردازش ابتدایی نمونه‌ها، سالانه مبالغی را دریافت می‌نمایند. کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵d)، اظهار داشته است که اگر زنی خواستار دریافت اطلاعاتی پیرامون چگونگی ذخیره

شوند تا از عوارض جنینی پیشگیری شود (فصل ۱۲). شل‌کننده‌های عضلانی، شامل سیکلوزین‌اپرین یا باکلوفن در صورت نیاز اضافه می‌شود. زمانی که درد حاد برطرف شد، ورزش‌های ثابت‌کننده و کششی انجام می‌شوند که باعث ثبات لگن و ستون فقرات می‌شوند که برای افزایش بار با پیشرفت حاملگی ضروری است. برای برخی افراد، یک کمربند ثابت‌کننده مفصل ساکروایلیاک ممکن است مفید باشد (Gntke, ۲۰۱۵).

■ وریدهای واریسی و هموروئید

در واریس اندام تحتانی یک استعداد مادرزادی باید وجود داشته باشد و با افزایش سن پیشرفت می‌کند. این‌ها با مواردی که باعث افزایش فشار وریدهای اندام تحتانی می‌شوند، مثل بزرگ شدن رحم، تشدید می‌شود. فشار ورید فمورال در وضعیت سوپاین در زن حامله از ۸mmHg در ابتدای حاملگی به ۲۴ میلی‌متر جیوه در زمان ترم می‌رسد. بنابراین زنان مستعد دچار واریس‌هایی می‌شوند که به طور معمول با پیشرفت حاملگی پیشرفت می‌کند. به خصوص در مواردی که فرد مدت طولانی می‌ایستد. علائم از شکایات از نظر زیبایی و ناراحتی مختصر در پایان روز تا ناراحتی شدید نیازمند به استراحت طولانی و بالابردن پاها متفاوتند. درمان معمولاً محدود به استراحت متناوب با بالابردن پاها، جوراب‌های الاستیک یا هر دو مورد است. ترمیم جراحی به طور معمول در طی حاملگی توصیه نمی‌شود. اما به ندرت علائم ممکن است آن‌قدر شدید باشند که تزریق، لیگاسیون یا Stripping وریدها لازم شود.

واریس وولو گاهی هم‌زمان با واریس اندام تحتانی وجود دارد. ولی ممکن است بدون پاتولوژی وریدهای دیگر هم دیده شوند به طور ناشایع بسیار بزرگ می‌شوند و باعث از کار افتادگی می‌گردند. اگر این واریس‌های بزرگ پاره شوند، ممکن است مقدار زیادی خون از دست برود. درمان به طور خاص با لباس زیر تنگ صورت می‌گیرد که واریس اندام‌های تحتانی را هم کم می‌کند. در صورت اینکه واریس‌های وولو بسیار آزاردهنده باشند، یک تکه لیر پلاستیکی که با کمربند مقابل وولو فیکس می‌شود، برای اعمال فشار روی وریدهای گشاد شده می‌تواند استفاده شود.

هموروئید، واریس در وریدهای رکتوم، ممکن است اولین بار در طی بارداری به علت افزایش فشار وریدهای پلوئیک خود را نشان دهد. در اغلب مواقع، بارداری موجب تشدید یا عود هموروئیدهای قبلی می‌شود حداکثر ۳۰ درصد خانم‌های باردار این

American College of Obstetricians and Gynecologists: Weight gain during pregnancy. Committee Opinion No. 548, January 2013, Reaffirmed 2016i

American College of Obstetricians and Gynecologists: Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. Committee Opinion No. 278, November 2002, Reaffirmed 2017a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal alcohol spectrum disorders (FASD) prevention program. 2017b. Available at: <http://www.acog.org/alcohol>. Accessed October 23, 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 180, July 2017c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Marijuana use during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 722, October 2017d

American College of Obstetricians and Gynecologists: Method for estimating the due date. Committee Opinion No. 700, May 2017e

American College of Obstetricians and Gynecologists: Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711, August 2017f

American College of Obstetricians and Gynecologists: Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 650, December 2015, Reaffirmed 2017g

American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691, March 2017h

American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 721, October 2017i

American College of Obstetricians and Gynecologists: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee Opinion No. 718, September 2017j

American College of Obstetricians and Gynecologists: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495, July 2011, Reaffirmed 2017k

American Dietetic Association: Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 108:553, 2008

Armson BA, Allan DS, Casper RF, et al: Umbilical cord blood: counseling, collection, and banking. *J Obstet Gynaecol Can* 37:832, 2015

Aronson ME, Nelson PK: Fatal air embolism in pregnancy resulting from an unusual sex act. *Obstet Gynecol* 30:127, 1967

As CL, Nijis IM, Marroun HE, et al: Prenatal folate, homocysteine and vitamin B₁₂ levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr* 22:1, 2016

Barker DJ, Osmond C, Law CM: The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 43:237, 1989

Bartellas E, Crane JM, Daley M, et al: Sexuality and sexual activity in pregnancy. *BJOG* 107:964, 2000

Bech BH, Obel C, Henriksen TB, et al: Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomized controlled trial. *BMJ* 335:409, 2007

Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 116(6):1302, 2010

Berggren EK, Groh-Wargo S, Presley L, et al: Maternal fat, but not lean, mass is increased among overweight/obese women with excess gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 214(6):745.e1, 2016

Bergsjø P, Denman DW III, Hoffman HJ, et al: Duration of human singleton pregnancy. A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69:197, 1990

Berlin I, Grangé G, Jacob N, et al: Nicotine patches in pregnant smokers: randomized, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 348:g1622, 2014

Bernhardt TL, Goldmann RW, Thoms PA, et al: Hyperbaric oxygen treatment of cerebral air embolism from orogenital sex during pregnancy. *Crit Care Med* 16:729, 1988

Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD Jr, et al: Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol* 119(3):597, 2012

Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al: High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 137(2):447, 2007

خون بند ناف باشد، اطلاعات بایستی با توجه به مزایا و مضرات ذخیره عمومی در قیاس با ذخیره خصوصی به وی داده شوند. برخی ایالت‌ها پزشکان را ملزم ساخته‌اند که پیرامون گزینه‌های مختلف ذخیره خون بند ناف، به بیماران اطلاعات لازم را بدهند. نکته مهم اینجاست که تنها تعداد معدودی پیوند با استفاده از نمونه‌های ذخیره شده خون بند ناف در غیاب اندیکاسیون شناخته شده‌ای انجام گرفته است (۲۰۱۶، Screnci). احتمال این که خون بند ناف برای کودک یا عضو خانواده زوج دهنده مورد استفاده قرار گیرد، بسیار اندک بوده. توصیه می‌شود در صورتی که عضو نزدیک خانواده، دچار وضعیتی گردد که با پیوند خون قابل درمان باشد، روش اهدای مستقیم مدنظر قرار گیرد (فصل ۵۶).

منابع

Aerospace Medical Association, Medical Guidelines Task Force: Medical guidelines for airline travel, 2nd ed. *Aviat Space Environ Med* 74:5, 2003

Afshar Y, Wang ET, Mei J, et al: Childbirth education class and birth plans are associated with a vaginal delivery. *Birth* 44(1):29, 2017

Ahmad F, Hogg-Johnson S, Stewart D, et al: Computer-assisted screening for intimate partner violence and control. *Ann Intern Med* 151(2):94, 2009

American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists: Intimate partner violence. Committee Opinion No. 518, February 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Alcohol abuse and other substance use disorders: ethical issues in obstetric and gynecologic practice. Committee Opinion No. 633, June 2015a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013, Reaffirmed 2015b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin No. 153, September 2015c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Umbilical cord blood banking. Committee Opinion No. 648, December 2015d

American College of Obstetricians and Gynecologists: Air travel during pregnancy. Committee Opinion No. 443, October 2009, Reaffirmed 2016a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Integrating immunization into practice. Committee Opinion No. 661, April 2016b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Lead screening during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 533, August 2012, Reaffirmed 2016c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462, August 2010, Reaffirmed 2016d

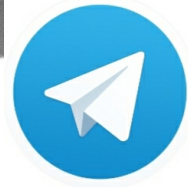
American College of Obstetricians and Gynecologists: Neural tube defects. Practice Bulletin No. 44, July 2003, Reaffirmed 2016e

American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Committee Opinion No. 635, June 2015, Reaffirmed 2016f

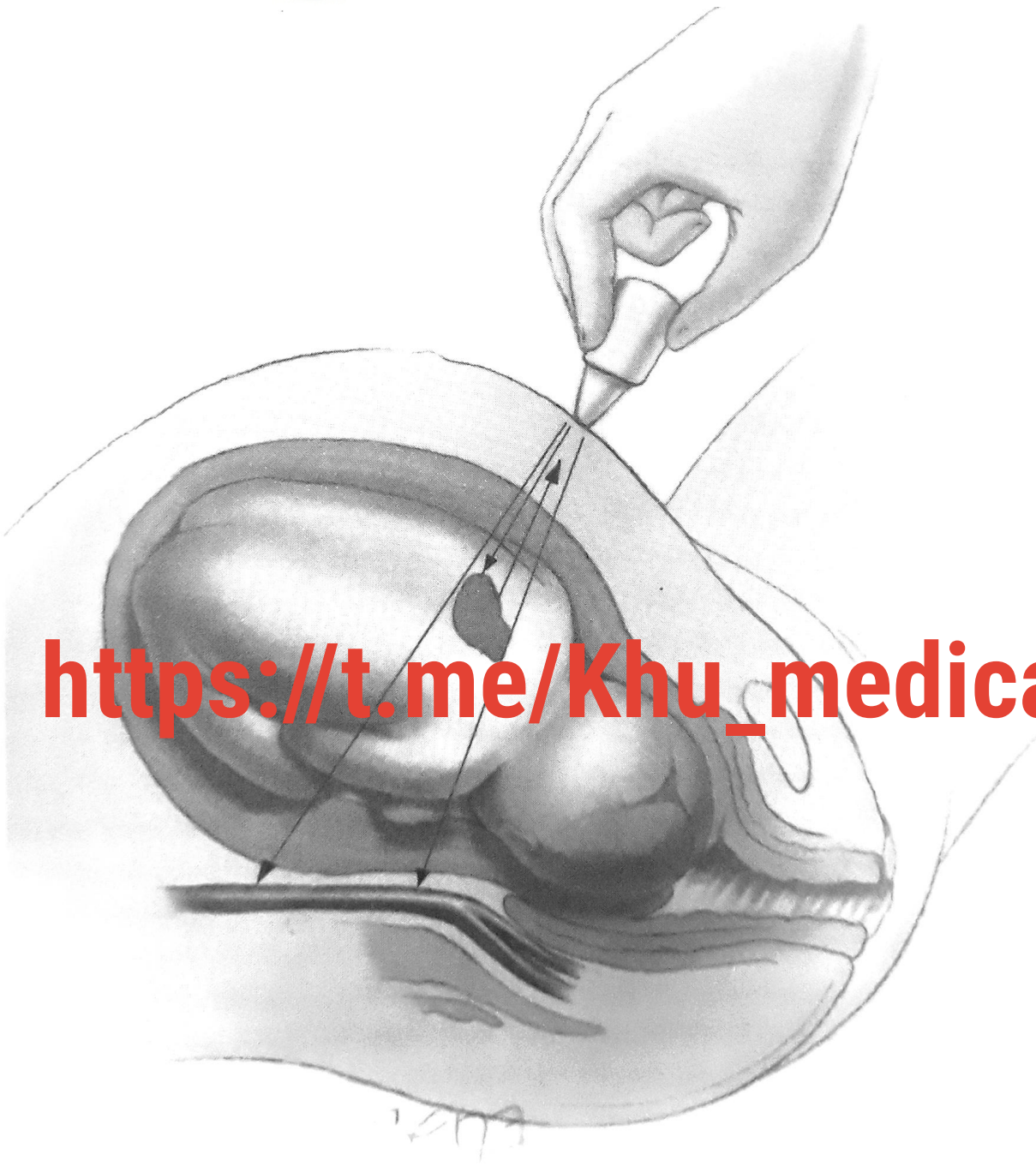
American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of early onset group B streptococcal disease in newborns. Committee Opinion No. 485, April 2011, Reaffirmed 2016g

American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175, December 2016h

بخش ۵
جنین بیمار



@khu_medical



https://t.me/Khu_medical

فصل ۱۰



@khu_medical تصویربرداری از جنین

سونوگرافی در مامایی

سونوگرافی پره‌ناتال برای ارزیابی دقیق سن بارداری، تعداد جنین‌ها، قابلیت حیات جنین‌ها و محل جنین بکار می‌رود و می‌تواند به تشخیص بیماری از ناهنجاری‌های جنین کمک کند. با بهبود وضوح و نمایش تصویر، ناهنجاری‌ها تا حد زیادی در سه ماهه اول تشخیص داده می‌شوند و داپلر برای مدیریت بارداری‌هایی که دچار عوارضی مثل اختلال رشد یا آنمی می‌گردد، استفاده می‌شود. دانشکده آمریکایی زنان و زایمان (۲۰۱۶) توصیه می‌کند که سونوگرافی پره‌ناتال در تمام بارداری‌ها انجام شود و بخش مهمی از مراقبت‌های مامایی در ایالات متحده باشد.

یک تحول بزرگ در تاریخ مامایی، در نیمه دوم قرن بیستم با ایجاد توانایی تصویربرداری از رحم زن حامله و محتویات آن، آغاز شد. این تحول با تصویربرداری سونوگرافی شروع شد و با سی‌تی‌اسکن و MRI ادامه یافت و باعث انقلابی در رشته مامایی و تولد یک فوق تخصص در مورد طب جنین شد. پزشکان امروزی، نمی‌توانند مامایی را بدون این پیشرفت‌های تکنیکی تصور کنند، چرا که امری عادی شده و به عنوان حس ششم در نظر گرفته می‌شود.

سونوگرافی در مراقبت‌های پره‌ناتال، شامل این موارد است: سونوگرافی سه ماهه اول و دوم بارداری برای بررسی آناتومیک جنین مطالعات ویژه جهت مشخص کردن ناهنجاری‌های جنین. با پیشرفت‌هایی که رزولوشن و نمایش تصویر ایجاد شده، اکثر ناهنجاری‌ها در سه ماهه اول بارداری تشخیص داده می‌شوند. کاربرد سونوگرافی سه بعدی و داپلر در حال گسترش است. یک معاینه سونوگرافی با دستورات استاندارد سازمان سونوگرافی در پزشکی آمریکا (۲۰۱۳) انجام می‌شود، اطلاعات ضروری در

- سونوگرافی در مامایی

- تکنولوژی و ایمنی

- ارزیابی سن بارداری

- سونوگرافی در سه ماهه اول

- سونوگرافی در سه ماهه دوم و سه ماهه سوم

- ارزیابی طول سرویکس

- آناتومی طبیعی و غیر طبیعی جنین

داپلر

MRI

بعد از کشف پرتو رونتگن و نشان دادن استفاده‌های گوناگونی که می‌توان از آن انجام داد، تصور می‌شود که این روش، یک روش ارزشمند در بررسی شکل و اندازه لگن باشد.

J. Whitridge Williams (1903)

وقتی اولین ویرایش این کتاب چاپ شد، روش‌های پرتو ایکس فقط به عنوان یک آرزو بود. اولین وسیله بر لگن مادر متمرکز بود و جنین را نشان نمی‌داد. بنابراین، ناهنجاری‌های مادرزادی معمولاً تا زمان تولد تشخیص داده نمی‌شدند. تلاش‌های رادیوگرافیک بعدی برای ارزیابی جنین بعدها با اولتراسونوگرافی و اخیراً نیز به وسیله MRI جایگزین شده‌اند که مرتب در حال پیشرفت است. تخصص جنین‌شناسی پزشکی تنها به دلیل این پیشرفت‌ها گسترش یافته و پزشکان امروزی به سختی بدون این امکانات مراقبت بارداری را انجام می‌دهند.

ضرورت استفاده از مبدل‌هایی با فرکانس پایین جهت رسیدن به جنین از خلال بافت‌های مادری را توجیه می‌نماید.

بی‌خطر بودن برای جنین

تنها در مواردی که اندیکاسیون طبی مشخصی وجود دارد، بایستی سونوگرافی با کمترین تماس ممکن جهت کسب اطلاعات تشخیصی ضروری انجام گیرد؛ این قانون را اصل *as low as reasonably achievable* می‌نامند که مخفف این عبارت است: *as low as reasonably achievable* این موارد باید توسط افراد تعلیم دیده که قادر به شناسایی شرایط مهم از نظر پزشکی مثل ناهنجاری‌های جنین و آرتیفکت‌هایی که بیماری را تقلید می‌کنند هستند، انجام شود. تا میزان برخورد جنین با آلتراسوند از آنچه بی‌خطر تلقی می‌شود، تجاوز نکند (۲۰۱۶، ACOG)، هیچ ارتباط معمولی بین اولتراسوند در پزشکی آمریکا، (۲۰۱۳b) هیچ ارتباط معمولی بین اولتراسوند تشخیصی و عوارض جانبی تشخیصی داده شده در بارداری انسان مشخص نشده است مؤسسه بین‌المللی اولتراسوند در زنان و زایمان (۲۰۱۶) نتیجه می‌گیرد که هیچ ارتباط ثابت شده‌ای بین انجام اولتراسوند در سه ماهه اول و دوم و طیف اختلالات اوتیسم یا شدت آن وجود ندارد.

تمام دستگاه‌های سونوگرافی باید ۲ شاخص را نشان دهند: شاخص حرارتی و شاخص مکانیکی. شاخص حرارتی، اندازه‌گیری احتمال این است که معاینه سونوگرافی به قدری دما را بالا ببرد که احتمال آسیب وجود داشته باشد. بسیار نامحتمل است که آسیب جنینی در حین استفاده از دستگاه‌های سونوگرافی موجود ایجاد شود. احتمال بالارفتن دما در معاینات طولانی‌تر و در نزدیکی بافت استخوانی نسبت به بافت نرم بالاتر است. همین‌طور، خطر تئوریک در زمان ارگانوژنز نسبت به اواخر بارداری بیشتر است. شاخص حرارتی برای بافت نرم (*Tis*) قبل از هفته ۱۰ بارداری استفاده می‌شود و برای استخوان (*Tib*) در هفته ۱۰ بارداری و یا قبل از آن بکار می‌رود (سازمان اولتراسوند در پزشکی آمریکا، ۲۰۱۳b). شاخص حرارتی با انجام سونوگرافی داپلر پالسی نسبت به اسکن روتین B-مود، بیشتر است. در سه ماهه اول، در صورت نیاز به انجام داپلر پالسی به علت اندیکاسیون بالینی، شاخص حرارتی باید معادل ۰/۷ یا کمتر از آن باشد، و زمان برخورد باید تا جایی که می‌شود کوتاه گردد (سازمان اولتراسوند در پزشکی آمریکا، ۲۰۱۶). برای ثبت ضربان قلب رویان یا جنین، تصویربرداری M-mode به جای استفاده از داپلر

مورد آناتومی جنین، فیزیولوژی، رشد و سلامت به دست می‌دهد. در حقیقت سازمان بین‌المللی سلامت کودکان و رشد و نمو انسان (NICHD) نتیجه گرفته است که «هر جنین شایسته‌ی معاینه‌ی فیزیکی است» (Reddy, ۲۰۰۸).

تکنولوژی و ایمنی

تصاویری که در صفحه نمایش داده می‌شوند، ناشی از امواج صوتی بازگشتی از بافت جنین مایع آمنیونی و جفت هستند. مبدل‌هایی که از کریستال‌های پیزوالکتریک ساخته شده‌اند، انرژی الکتریکی را به امواج صوتی تبدیل می‌کنند. آنگاه امواج صوتی که به صورت یک سری پالس‌های هم‌هنگ خارج می‌شوند، از حیث بازتاب‌های برگشتی مورد "سمع" قرار می‌گیرند. امواج صوتی از میان لایه‌های بافتی گذشته و با سطح مشترکی که بین بافت‌های دارای دانسیته متفاوت قرار دارد، برخورد می‌کنند و سپس روبه عقب به سمت مبدل باز می‌گردند. بافت‌های متراکمی مانند استخوان، امواج برگشتی سریعی ایجاد می‌کنند که در صفحه نمایش به رنگ روشن نشان داده می‌شوند. با این حال، مایعات فاقد اکو بوده و از آنجایی که امواج برگشتی اندکی ایجاد می‌کنند، در صفحه نمایش به رنگ سیاه دیده می‌شوند. می‌توان تصویری دیجیتالی با سرعت ۵۰ فریم در ثانیه تا بیش از ۱۰۰ فریم در ثانیه تولید نمود. آنگاه با استفاده از تکنیک‌هایی خاص، وضوح تصاویر ترکیبی افزایش یافته و تصویری real-time حاصل می‌شود.

اولتراسوند به امواج صوتی که با فرکانس بیش از ۲۰ هزار هرتز (سیکل در ثانیه) حرکت می‌کنند، گفته می‌شود. مبدل‌هایی که فرکانس بالاتری دارند، تصاویری با وضوح بالاتر تولید می‌کنند، در حالی که فرکانس‌های پایین‌تر بهتر در بافت‌ها نفوذ می‌کنند. مبدل‌های کنونی، از فناوری باند پهن استفاده می‌کنند که امکان تصویربرداری در طیفی از فرکانس‌ها را فراهم می‌آورد. در اوایل بارداری، وضوح بسیار خوبی با استفاده از مبدل‌های واژینال ۵ تا ۱۰ مگاهرتزی به دست می‌آید، زیرا در این هنگام جنین به مبدل خیلی نزدیک است. در سه ماهه اول و دوم، مبدل ۴ تا ۶ مگاهرتزی اغلب امکان به دست آوردن تصاویری دقیق از جنین را فراهم می‌کند. در سه ماهه سوم، استفاده از مبدلی با فرکانس پایین‌تر (۲ تا ۵ مگاهرتز) ممکن است ضرورت یابد، اما در این صورت وضوح تصاویر کاهش می‌یابد. این مسئله علت به دست آمدن تصاویری با وضوح پایین در بیماران چاق، و نیز

پالسی، باید استفاده شود.

شاخص مکانیکی، اندازه‌گیری احتمال عوارض ناگوار وابسته به فشار نسبی مانند کاویتاسیون (که فقط در بافت‌های محتوی هوا دیده می‌شود) است. استفاده از حباب‌های هوا به عنوان کنتراست سونوگرافی، به همین علت در حاملگی استفاده نمی‌شود. عواقب ناگوار در مطالعه روی بافت‌های پستانداران که حباب‌های هوای بی‌اهمیت از نظر تشخیص داشته‌اند، مشاهده نشده است. از آنجایی که جنین‌ها نمی‌توانند حاوی هوا باشند، به نظر نمی‌رسد در خطر چنین چیزی باشند.

استفاده از سونوگرافی برای استفاده‌های غیرپزشکی مثل «عکس یادگاری از جنین» به عنوان مخالف با اصول پزشکی است و توسط سازمان غذا و دارو (۲۰۱۴)، سازمان آمریکایی اولتراسوند در پزشکی (۲۰۱۳b و ۲۰۱۲)، یا ACOG (۲۰۱۶) تأیید نمی‌شود.

بی‌خطر بودن برای اوپراتور

شیوع گزارش شده از ناراحتی‌های عضلانی اسکلتی یا آسیب در بین افرادی که سونوگرافی می‌کنند، ۷۰ درصد است (۲۰۱۲، Roll؛ Janga، ۲۰۱۲). با توجه به سازمان بین‌المللی سلامتی و بی‌خطر بودن شغلی، خطرات اصلی آسیب در حین انجام سونوگرافی ترانس ابدومینال شامل این موارد است: حالت‌های نامناسب بدن، اعمال فشار ثابت، و حالت‌های دست گرفتن پروب هنگام انجام دادن مانورها (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۰۶). یک فاکتور کمک‌کننده دیگر، جثه مادر است چرا که در هنگام تصویربرداری از زنان چاق ممکن است اعمال نیروی بیشتری لازم شود.

گایدلاین‌های زیر ممکن است در برطرف کردن آسیب مؤثر باشند:

۱. بیمار را در هنگام معاینه، نزدیک به خود قرار دهید، به طوری که آرنج شما به بدن‌تان نزدیک باشد و نیاز به بیش از ۳۰° ابداع‌کنش شانه نباشد، تا شست شما رو به بالا قرار گیرد.
۲. ارتفاع تخت یا صندلی را طوری تنظیم کنید که ساعد شما موازی با زمین باشد.
۳. در حالت نشسته، از صندلی با پشتی استفاده کنید. از پاهای حفاظت کنید و مچ پا را در موقعیت خنثی قرار دهید. به سمت بیمار یا مانیتور خم نشوید.

۴. مستقیماً به مانیتور نگاه کنید و آن را طوری قرار دهید که در یک زاویه خنثی دیده شود به عنوان مثال ۱۵ درجه به سمت پایین.

۵. در هنگام انجام تصویربرداری از درازشدن، خم شدن و پیچیدن خودداری کنید.

۶. استراحت متعدد در بین انجام کار ممکن است از خستگی عضله جلوگیری کند. کش آمدن و ورزش‌های کششی ممکن است مفید باشند.

■ ارزیابی سن بارداری

هر چه سونوگرافی زودتر انجام شود، تعیین سن بارداری دقیق‌تر خواهد بود. معیاری اختصاصی برای «تعیین مجدد» سن بارداری که سن بارداری را بررسی کرده و زمان تقریبی زایمان را با استفاده از یافته‌های ابتدایی سونوگرام تعیین می‌کند در جدول ۱-۱۰ نشان داده شده است. تنها استثنا برای بررسی مجدد سن بارداری براساس سونوگرافی اولیه این است که بارداری به دنبال روش‌های کمک باروری ایجاد شده باشد که دقت تعیین سن بارداری مورد سؤال است.

اندازه‌گیری سونوگرافیک طول سری - دمی (CRL)
دقیق‌ترین روش برای تعیین یا تأیید سن بارداری می‌باشد (ضمیمه کتاب). همانطور که اشاره شد، تصویربرداری ترانس واژینال معمولاً تصاویر با وضوح بیشتری ایجاد می‌کند. CRL در صفحه میڈسائیتال و رویان یا جنین در وضعیت خنثی، بدون خم شدگی اندازه‌گیری می‌شود بنابراین طول آن در یک خط مستقیم قابل اندازه‌گیری است (تصویر ۱-۱۰). در این اندازه‌گیری نباید کیسه زرده و یا جوانه اندامی را وارد کرد. میانگین سه اندازه‌گیری مجزا استفاده می‌شود. تا هفته ۱۳^{۶/۷} بارداری، CRL تا ۵ تا ۷ روز دقت دارد (دانشکده آمریکایی زنان و زایمان، ۲۰۱۷b).

نرم‌افزارهای موجود با توجه به طول سری - نشیمنگاهی، تخمینی از سن بارداری به عمل می‌آورند. این نرم‌افزار همچنین سن بارداری و وزن جنین را به کمک ابعادی مانند قطر بای‌پاریتال، دورسر، دور شکم و طول استخوان ران تخمین می‌زند (تصویر ۱-۲). این برآوردها زمانی بیشترین دقت را دارند که از معیارهای متعددی استفاده شود و ممکن است وزن جنین را به میزان ۲۰ درصد، بیشتر یا کمتر از حد واقعی نشان

HC → Head Circumference

۲۶۹ تصویربرداری از جنین

CSP → Carotid sinus pressure

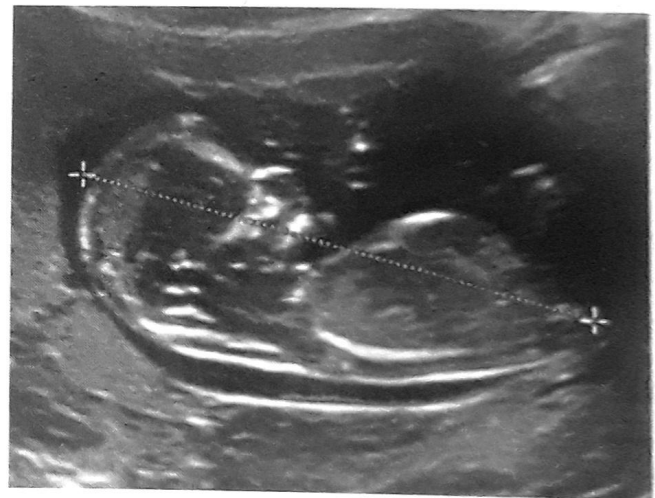
جدول ۱۰-۱: تعیین سن بارداری با سونوگرافی		
سن بارداری	پارامتر(ها)	استانده بررسی ^a
کمتر از ۹ هفته	CRL → Crown-Rump Length	بیشتر از ۵ روز
۹ تا کمتر از ۱۴ هفته	CRL	بیشتر از ۷ روز
۱۴ تا کمتر از ۱۶ هفته	FL, AC, HC, BPD	بیشتر از ۷ روز
۱۶ تا کمتر از ۲۲ هفته	FL, AC, HC, BPD	بیشتر از ۱۰ روز
۲۲ تا کمتر از ۲۸ هفته	FL, AC, HC, BPD	بیشتر از ۱۴ روز
۲۸ هفته و بیشتر	FL, AC, HC, BPD	بیشتر از ۲۱ روز

ا. سن بارداری با سونوگرافی وقتی بررسی می شود که سن بارداری بر حسب LMP از آنچه با سونوگرافی اندازه گیری شده با مقادیر استاندارد متفاوت باشد. AC=دور شکم؛ FL=طول فمور؛ HC=دور سر؛ LMP=آخرین دوره قاعدگی.

OFD → object-film distance AC → Adenylate

سپتوم پلوسیدوم (CSP)، عمود بر داس خط میانی (falx) اندازه گیری می شود. (فاصله ی لبه ی خارجی مجسمه در فیلد نزدیک تا لبه ی داخلی مجسمه در فیلد دور، تصویر ۲۸-۱۰). محیط سر (HC) هم در نمای ترانس تالامیک اندازه گیری می شود، یا با کشیدن یک بیضی بر لبه ی خارجی مجسمه، یا با اندازه گیری قطر اکسی پیتال - فرونتال (OFD) و محاسبه ی محیط سر با استفاده از BPD و OFD. ایندکس سفالیک که از تقسیم BPD به OFD به دست می آید، به طور طبیعی حدود ۷۰-۸۶ درصد است. اگر شکل سر مسطح باشد (dolichocephaly) یا دایره ای باشد (brachycephaly)، HC از BPD قابل استنادتر است. دولیکوسفالی و براکی سفالی ممکن است از واریاسیون های نرمال باشند، یا ثانویه به تغییرات وضعیت جنینی یا الیگوهیدرامنیوس باشند. با این حال ممکن است دولیکوسفالی با نقایص لوله ی عصبی و براکی سفالی در جنین های با سندرم داون دیده شود. هرگاه شکل مجسمه غیرطبیعی باشد، کرانیوسینوستوز و دیگر ناهنجاری های کرانیوفاسیال باید در نظر گرفته شوند.

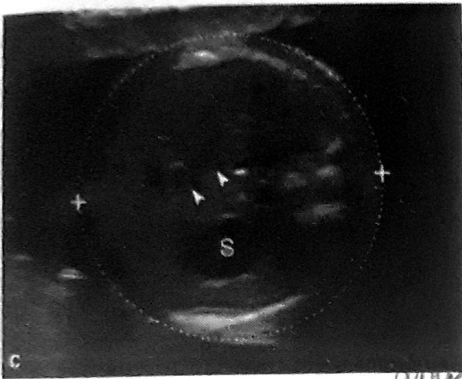
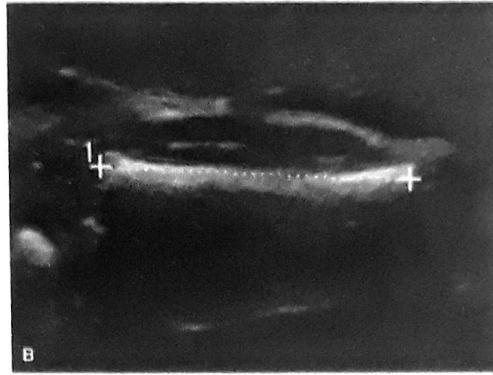
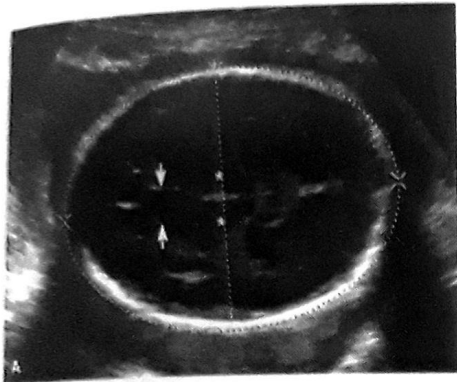
طول استخوان فمور (FL) با سن حاملگی و BPD به خوبی ارتباط دارد. FL با تاباندن اشعه به صورت عمودی بر تنه ی فمور بدون در نظر گرفتن اپی فیزها اندازه گیری می شود. کالپرها در هر انتهای دیافیز کلسیفیه شده فمور قرار داده می شود ولی اپی فیز در این اندازه گیری لحاظ نمی شود. برای تخمین سن بارداری، اختلاف ۷ تا ۱۱ روز در سه ماهه دوم باید در نظر گرفته شود. (تصویر ۲۸-۱۰). اگر اندازه فمور برای سن بارداری کمتر از صدک ۲/۵ باشد (که کمتر از ۹۰٪ میزان در نظر گرفته شده برای



تصویر ۱۰-۱. طول سری - دمی در این جنین ۱۲ هفته و ۳ روز تقریباً ۶ cm است. femur length=FL

LMP → Last → menstrual period

دهند (۲۰۱۶، ACOG). در مورد سایر ساختارهای جنینی نیز نوموگرام هایی وجود دارند که به پزشک جهت پاسخ به سؤالات اختصاصی در زمینه اختلالات مختلف یا سندرم ها کمک می کنند. مثال هایی از این موارد، شامل قطر مخچه، طول گوش، فاصله ی بین دو چشم، محیط قفسه سینه، طول کلیه، استخوان های دراز و طول پاها هستند. (پیوست) در سه ماهه دوم قطر بای پیتال (BPD) دقیق ترین روش برای تعیین سن حاملگی است. (با اختلاف ۷ تا ۱۰ روز). BPD در نمای ترانس تالامیک، در سطح تالاموس ها و حفره ی



فصل

تصویر ۱۰-۲. بیومتری جنینی.
A. نمای ترانس تالامیک. یک تصویر عرضی از سر در محل حفره سیپتوم پلوسیدوم و تالاموسها گرفته شد. (ستاره‌ها و پیکان‌ها). قطر بای پاریتال به صورت عمود بر خط وسط سازیتال که لبه‌ی داخلی جمجمه را به لبه‌ی خارجی آن وصل می‌کند اندازه‌گیری می‌شود. به طور سنتی، لبه‌ی نزدیک، لبه‌ی است که به پروب سونوگرافی نزدیک‌تر است. محیط سر با استفاده از اندازه‌گیری محیط جمجمه در قسمت بیرونی، اندازه‌گیری می‌شود. B. طول فمور. اندازه فمور از انتهای دیافیزی (بدون در نظر گرفتن اپی‌فیز) و عمود بر تنه‌ی فمور اندازه‌گیری می‌شود. C. دور

شکم. یک اندازه‌گیری عرضی در سطح معده است. (S: معده) ساختمان I شکل (سر پیکان) نشان‌دهنده ورید ناف و ورید پورت سمت راست است به صورت ایده‌آل تنها یک دنده در هر طرف شکم دیده می‌شود. که نشان‌دهنده این است که تصویربرداری در جهت مایل انجام نشده است.

بیشتر از یک دنده در هر طرف شکم باشد. کلیه‌ها در این تصویر نباید مشاهده شوند.

اختلاف تخمین در سن بارداری با سونوگرافی با افزایش سن بارداری بیشتر می‌شود. بر این اساس بارداری‌هایی که قبل از ۱۲ هفته برای تعیین یا تأیید سن بارداری تصویربرداری نشده باشند، به عنوان تاریخ تقریبی^۱ محسوب می‌شوند (ACOG, ۲۰۱۷a). با وجود اینکه تخمین‌ها با استفاده از میانگین پارامترهای مختلف بهتر شده‌اند، اگر یک پارامتر نسبت به پارامترهای دیگر اختلاف واضحی داشته باشد، خارج کردن این پارامتر از محاسبه، باید در نظر گرفته شود. این داده پرت ممکن است حاصل دید

BPD است)، به عنوان یک مارکر مینور برای سندرم داون در نظر گرفته شده است (فصل ۱۴). به طور کلی، محدوده‌ی نرمال نسبت FL به دور شکم (AC) بین ۲۰ تا ۲۴ درصد است. نسبت FL/AC کمتر از ۱۸، مطرح‌کننده دیس‌پلازی اسکلتی است و باید سریعاً ارزیابی شود.

از میان پارامترهای بیومتری AC بیش از همه تحت تأثیر رشد جنین قرار می‌گیرد. دور شکم بیشتر واریاسیون را برای تخمین سن بارداری دارد که حتی به ۲-۳ هفته در سه ماهه دوم می‌رسد. اندازه‌گیری AC از مرز خارجی پوست انجام می‌شود. تصویر عرضی در سطح معده و در محل تلاقی ورید ناف و سینوس پورت گرفته می‌شود (تصویر ۱۰-۲c). تصویر تا حد امکان دایره کشیده می‌شود و به صورت ایده‌آل نباید محتوی

جدول ۱۰-۳. اجزای سونوگرافی استاندارد براساس هر سه ماهه از بارداری

سه ماهه اول	سه ماهه دوم و سوم
۱. محل ساک بارداری، اندازه و تعداد ۱. تعداد جنین‌ها؛ تعداد	
۲. شناسایی رویان یا کیسه زرده	۲. آمنیون‌ها و کوریون‌ها
۳. طول سری - نشیمنگاهی	۳. در بارداری چندقلویی
۴. تعداد جنین‌ها، تعداد آمنیون‌ها و	
کوریون‌ها در بارداری‌های چندقلویی	
۵. فعالیت قلبی جنین/ رویان	۲. حرکت قلب جنین
۳. نمایش جنین	
۶. ارزیابی آناتومی جنین/ رویان	
مناسب برای سه ماهه نخست بارداری	
۷. ارزیابی رحم، آدنکس‌ها و	۴. محل جفت و ارتباط آن با دهانه
کولدوساک	داخلی سرویکس همراه با ثبت
	محل ورود بند ناف به جفت وقتی از
	نظر تکنیکی امکان پذیر است.
	۵. حجم مایع آمنیونی
	۶. بررسی سن بارداری
۸. ارزیابی ناحیه گردنی جنین در	۷. برآورد وزن جنین
صورت امکان با در نظر گرفتن	۸. بررسی آناتومی جنین، از جمله
شفافیت ناحیه گردنی جنین	ثبت محدودیت‌های تکنیکی
	۹. ارزیابی رحم، آدنکس‌ها و
	سرویکس در زمان مناسب

در هفته ۵، و رویان با فعالیت قلبی در هفته ۶ دیده می‌شود (تصویر ۱۰-۳). وقتی قطر ساک حاملگی به ۲۵mm می‌رسد، رویان از طریق ترانس واژینال قابل مشاهده است و در غیر این صورت حاملگی بدون رویان است (*anembryonic*). حرکات قلبی وقتی طول رویان به ۵mm می‌رسد، از طریق تصویربرداری ترانس واژینال قابل مشاهده است. در صورتیکه حرکات قلبی یک رویان کوچک‌تر از ۷mm قابل مشاهده نباشد، انجام معاینه مجدد توصیه می‌شود (ACOG، ۲۰۱۶). در بیمارستان پارکلند، مرگ رویان در سه ماهه اول، در صورتی که طول رویان به ۱۰mm برسد و فعالیت قلبی مشاهده نشود، در نظر گرفته شود. سایر معیارهای تشخیصی فصل ۱۸ آمده‌اند. (جدول ۱۸-۳).

جدول ۱۰-۲. برخی اندیکاسیون‌های انجام ارزیابی سونوگرافیک در سه ماهه اول بارداری

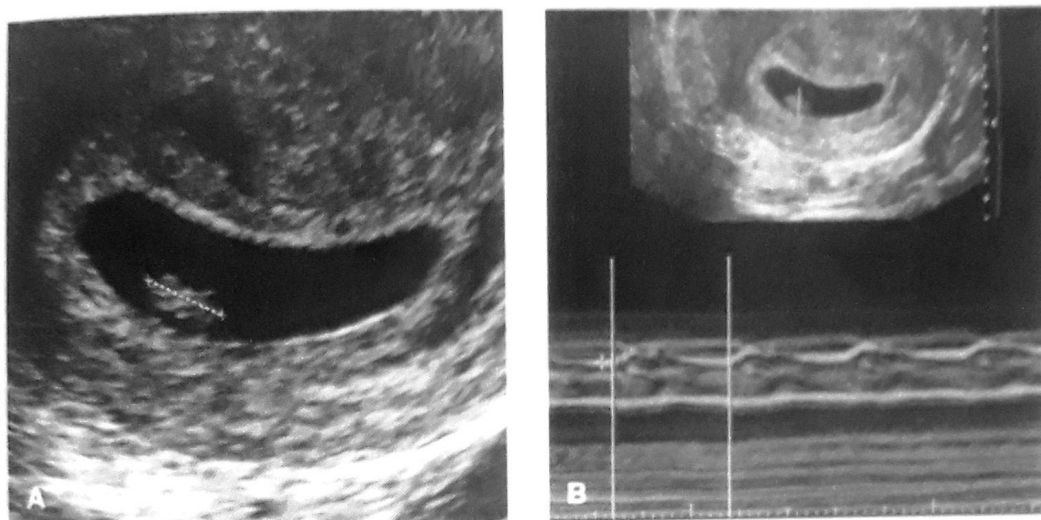
۱. تأیید بارداری داخل رحمی
۲. بررسی موارد مشکوک به بارداری نابجا
۳. تعیین علت خونریزی واژینال
۴. بررسی دردهای لگنی
۵. تخمین سن بارداری
۶. تشخیص یا بررسی بارداری‌های چندقلویی
۷. تأیید فعالیت قلبی جنین
۸. کمک به نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی، انتقال رویان، تعیین محل و خارج‌سازی ابزارهای داخل رحمی
۹. ارزیابی برخی ناهنجاری‌های جنینی مانند آنانسفالی در افراد پرخطر
۱۰. ارزیابی توده‌های لگنی یا اختلالات رحمی در مادر
۱۱. اندازه‌گیری ترانس لوسنسی گردنی جنین به عنوان بخشی از برنامه غربالگری آنوپلوئیدی جنین
۱۲. ارزیابی موارد مشکوک به بیماری تروفوبلاستیک بارداری

نامناسب و همین‌طور نشان‌دهنده ناهنجاری جنینی یا مشکل رشد باشد، جدول‌های مرجع، که در پیوست آمده است، برای تخمین صدک وزن جنین به کار می‌رود.

■ سونوگرافی در سه ماهه اول

برخی اندیکاسیون‌های انجام سونوگرافی در ۱۴ هفته اول بارداری، در جدول ۱۰-۲ ذکر شده‌اند. می‌توان به کمک سونوگرافی شکمی یا واژینال (و یا هر دو) مراحل اولیه بارداری را بررسی کرد. تمامی اجزای ذکر شده در جدول ۱۰-۳، بایستی بررسی شوند. با انجام سونوگرافی در سه ماه اول بارداری، می‌توان بارداری بدون رویان، مرگ رویان و بارداری‌های نابجا و بیماری تروفوبلاستیک بارداری را به نحوی قابل اعتماد تشخیص داد. سه ماهه نخست، بهترین زمان برای ارزیابی ساختارهای لگنی مادر (از جمله رحم، آدنکس‌ها، کولدوساک) است؛ دقیق‌ترین زمان تعیین وضعیت کوریون در بارداری چندقلو همین سه ماهه اول است (فصل ۴۵).

یک ساک حاملگی داخل رحمی با سونوگرافی ترانس واژینال



تصویر ۳-۱۰. اجزای سونوگرافی استاندارد در هر سه ماه

جدول ۴-۱۰. دستورالعمل‌هایی برای اندازه‌گیری ترانس

لوسنسی گردنی (NT)

حاشیه لبه‌های NT باید جهت قراردادن کالیبر مناسب، به قدر کافی واضح باشد.

جنین بایستی در سطح میدسازیتال باشد.

تصویر بایستی به قدری بزرگنمایی شود که توسط سر، گردن و بخش فوقانی توراکس پر شود.

گردن جنین بایستی در وضعیت خنثی باشد (نه در حالت فلکسیون باشد و نه در وضعیت هایپراکستنسین).

آمینون بایستی به صورت مجزا از خط NT مشاهده شود.

جهت اندازه‌گیری، بایستی از کالیبرهای الکترونیک استفاده نمود. کالیبرها بایستی بر روی مرزهای داخلی فضای گردنی قرار گیرند. به گونه‌ای که هیچ یک از خطوط افقی به داخل فضای گردنی وارد نشوند.

کالیبرها بایستی عمود بر محور طولی جنین قرار گیرند.

اندازه‌گیری باید در پهن‌ترین فضای NT انجام شود.

ترانس لوسنسی گردنی (NT)

ارزیابی ترانس لوسنسی گردنی، جزئی از غربالگری آنوپلوئیدی در سه ماهه اول است که در فصل ۱۴ بحث شده است. NT نشان‌دهنده حداکثر ضخامت بافت زیر جلدی ترانس لوسنت بین پوست و بافت نرم پوشاننده ستون فقرات در پشت گردن جنین است. NT در سطح سائیتال بین هفته ۱۱ تا ۱۴ با استفاده از معیارهای دقیق اندازه‌گیری می‌شود (جدول ۴-۱۰). وقتی ترانس لوسنسی گردنی افزایش می‌یابد، خطر آنوپلوئیدی جنینی و آنومالی‌های مختلف ساختمانی (شامل نقایص قلبی) به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

یافتن آنومالی‌های جنینی در سه ماهه اول

ارزیابی ناهنجاری‌های منتخب جنینی، در حاملگی‌های پرخطر یکی دیگر از اندیکاسیون‌های سونوگرافی در سه ماهه اول است (جدول ۲-۱۰). تحقیق در این زمینه بر آناتومی قابل مشاهده در هفته ۱۱ تا ۱۴ متمرکز شده است تا با سونوگرافی برای غربالگری آنوپلوئیدی همزمان شود (فصل ۱۴). با استفاده از تکنولوژی کنونی، واقع‌بینانه نیست که تصور کنیم تمام آنومالی‌های مازور قابل تشخیص در سه ماهه دوم، در سونوگرافی ۳ ماهه اول دیده شوند. بنابراین، اسکن سه ماهه اول نباید

جایگزین ارزیابی آناتومیک سه ماهه دوم شود (ACOG، ۲۰۱۶).

یک مطالعه بین هفته ۱۱ تا ۱۴ حاملگی روی ۴۰ هزار زن حامله، که تحت غربالگری آنوپلوئیدی با سونوگرافی قرار گرفته بودند، نشان داد که حدود ۴۰ درصد از ناهنجاری‌های ساختمانی

جدول ۵-۱۰. برخی اندیکاسیون‌های انجام سونوگرافی در سه

(۲۰۱۳) دریافتند که سونوگرافی در اواخر سه ماهه اول در ۵/۰ درصد بارداری‌ها اختلالات مازور را نشان می‌دهد که تقریباً ۴۰ درصد بارداری‌های همراه با ناهنجاری را قبل از تولد تشخیص می‌دهد. میزان تشخیص در مورد آنانسفالی، هولوپروزنسفالی آلوپار و نقایص دیواره قدامی بسیار زیاد است. اما در یک تحلیل که بر روی بیشتر از ۶۰/۰۰۰ بارداری انجام شد، این اسکن‌های زودهنگام تنها ۱/۳ ناهنجاری‌های قلبی را شناسایی کردند و هیچ موردی از میکروسفالی، آرنژی کورپوس کالوزوم، ناهنجاری‌های مخچه، تغییر شکل‌های مادرزادی راه‌های هوایی ریه یا انسداد روده شناخته نشد (Syngelaki, ۲۰۱۱). در مطالعه دیگری که بارداری‌های انتخاب نشده یا با خطر پائین بررسی شده بودند، ۳۲ درصد ناهنجاری‌ها شناخته شد با وجودی که در بارداری‌هایی که به عنوان پرخطر شناخته می‌شوند، میزان تشخیص ناهنجاری به ۶۰ درصد می‌رسد (Karim, ۲۰۱۷).

■ سونوگرافی در سه ماهه دوم و سه ماهه سوم

توصیه می‌شود که سونوگرافی به صورت روتین در تمام زنان باردار بین هفته‌های ۱۸ و ۲۲ بارداری انجام شود (۲۰۱۶، ACOG). این فاصله زمانی ارزیابی دقیق سن بارداری، آناتومی جنین، محل جفت و طول سرویکس را امکان‌پذیر می‌کند. دانستن سن بارداری که در آن ناهنجاری‌ها مشخص می‌شوند بر مدیریت بارداری تأثیر می‌گذارد، ارائه‌کنندگان خدمات بهداشتی باید معاینات را قبل از هفته ۲۰ انجام دهند. تعداد زیادی از اندیکاسیون‌های انجام سونوگرافی در سه ماهه دوم و سه ماهه سوم، در جدول ۵-۱۰ فهرست شده‌اند. (سه نوع ارزیابی سونوگرافیک وجود دارد: استاندارد، تخصصی (که سونوگرافی هدفمند را شامل می‌شود) و محدود).

سونوگرافی استاندارد شامل ارزیابی تعداد جنین و وضعیت آن، فعالیت قلبی، حجم مایع آمنیوتیک، موقعیت جفت، بیومتری جنین و آناتومی جنین است (مؤسسه آمریکایی اولتراسوند در پزشکی، ۲۰۱۳b). اگر از نظر تکنیکی امکان‌پذیر باشد، سرویکس و ضمایم رحمی مادر تا آنجا که ممکن باشد، بررسی می‌شود.

ماهه دوم و سوم بارداری

اندیکاسیون‌های مادری

خونریزی واژینال

درد شکمی / لگنی

نوده لگنی

شک به ناهنجاری‌های رحمی

شک به حاملگی نابجا

شک به حاملگی مولار

شک به وجود جفت سرراهی و مراقبت‌های بعدی

شک به جداشدگی جفت

پارگی زودرس پرده‌ها یا/و زایمان زودرس

نارسایی سرویکس

روش کمکی برای سرکلایز سرویکس

روش کمکی برای آمنیوستز یا پروسیجرهای دیگر

روش کمکی برای چرخش سفالیک خارجی

اندیکاسیون‌های جنینی

تخمین سن بارداری

ارزیابی رشد جنین

بزرگ بودن اندازه رحم / اختلاف با سن بالینی

شک به حاملگی چندقلو

ارزیابی آناتومی جنین

غربالگری ناهنجاری‌های جنین

ارزیابی جهت یافتن مواردی که خطر آنوپلوئیدی را ارزیابی می‌کند

سطح غیرطبیعی مارکرهای بیوشیمیایی

تعیین برزانتاسیون جنین

شک به هیدر آمنیوس یا الیگوهایدر آمنیوس

ارزیابی سلامت جنین

پیگیری ارزیابی ناهنجاری جنینی

سابقه ناهنجاری مادرزادی در حاملگی قبلی

شک به مرگ جنین

ارزیابی شرایط جنین در مواردی که برای مراقبت‌های پره‌ناتال دیر

مراجعه شده است.

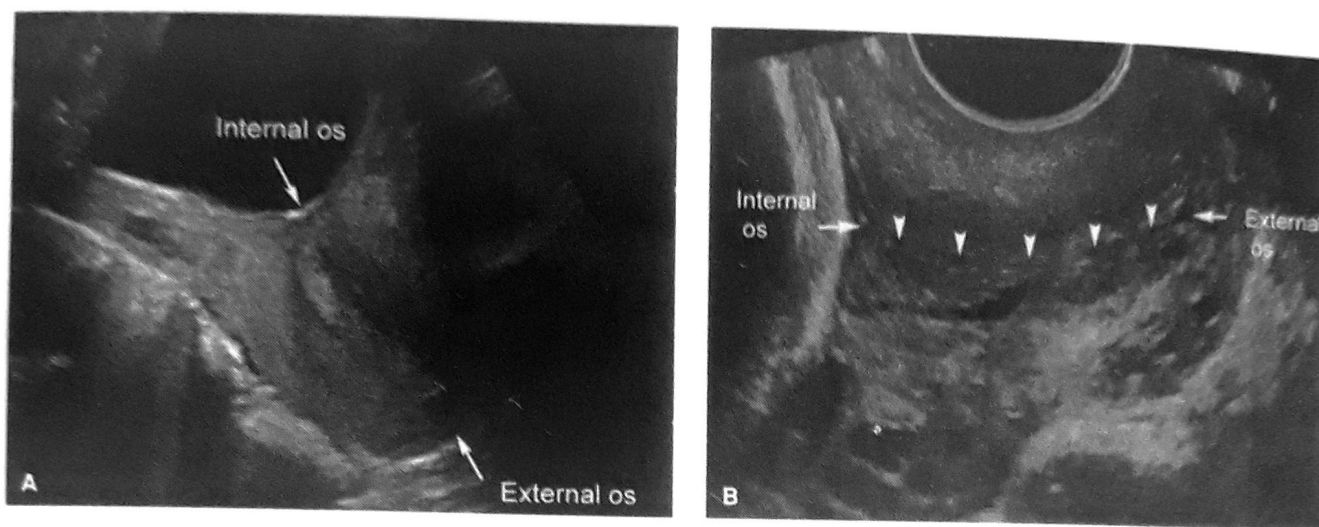
جدول ۶-۱۰. اجزاء بررسی آناتومیک جنین در سونوگرافی استاندارد و هدفمند

اجزاء سونوگرافی هدفمند (با جزئیات)
سر، صورت و گردن

سونوگرافی استاندارد
سر، صورت و گردن

شکل و تمامیت جمجمه	بطن‌های جانبی مغز
بطن سوم ^a	شیکه کورونید
بطن چهارم ^a	داس مغزی
کورپوس کالوزوم ^a	حفره سیتم پلاسیلوم
لوب‌های مخچه، کرینه	مخچه
پاراتشیم مغز	سیسترنای مگنا
نیم‌رخ	لب فوقانی
بینی، لب‌ها، عدسی‌ها در نمای کروئال ^a	اندازه‌گیری چین گردنی (هفته ۱۵ تا ۲۰)
کام ^a ، ماگزایلا، مندیبل و زبان ^a	
محل و اندازه گوش ^a	
اربیت ^a	
گردن	
قفسه سینه	قفسه سینه
قوس آئورت	فعالیت قلب
ورید اجوف فوقانی، و تحتانی	نمای چهار حفره‌ای قلب
نمای سه رگ	سیستم خروجی بطن چپ
نمای سه رگ و تراشه	سیستم خروجی بطن راست
ریه‌ها	
تمامیت دیافراگم	
دنده‌ها ^a	
شکم	شکم
روده‌های کوچک و بزرگ ^a	معدده: وجود، اندازه، محل
غدد آدرنال ^a	کلیه‌ها
کیسه صفرا ^a	مثانه
کبد	محل اتصال بند ناف به شکم جنین
شریان‌های کلیوی ^a	تعداد عروق موجود در بند ناف
طحال ^a	
تمامیت دیواره شکم	
ستون فقرات	ستون فقرات
شکم و انحنای	گردنی، سینه‌ای، کمری و ساکرال
تمامیت ستون فقرات و بافت نرم پوشاننده آن	
اندام‌ها	اندام‌ها
وضعیت، تعداد	ساق‌ها و بازوها
دست‌ها	جنس جنین
پاها	در بارداری‌های چندقلو و هنگامی که از نظر پزشکی لازم باشد
انگشتان ^a : تعداد، موقعیت	

^a هنگامی که از نظر پزشکی لازم باشد (براساس مورد به مورد انجام می‌شود).



تصویر ۱۰-۴. A. تصویر ترانس ابدومینال از سرویکس که سوراخ داخلی و خارجی را نشان می‌دهد. B. تصویربرداری ترانس واژینال ارزیابی دقیق‌تری از سرویکس به ما می‌دهد و برای تصمیم‌گیری‌های پزشکی باید استفاده شود. در این تصویر سر پیکان‌ها کانال اندوسرویکس را نشان می‌دهد.

هدفمند، در مواردی که ارزیابی ضرورت دارد، پزشک بررسی را به صورت مورد به مورد انجام می‌دهد (ACOG، ۲۰۱۶). سایر انواع مطالعات اختصاصی شامل اکوکاردیوگرافی جنین، ارزیابی داپلر و خصوصیات بیوفیزیکی است که در فصل ۱۷ توضیح داده شده است.

سونوگرافی محدود هنگامی انجام می‌شود که یک پرسش اختصاصی بالینی بخواهد پاسخ داده شود. مثال‌هایی از این دست شامل: ارزیابی وضعیت جنین، قابلیت زنده ماندن جنین، حجم مایع آمنیوتیک یا محل جفت است. در صورتی که اورژانسی نباشد، سونوگرافی محدود تنها هنگامی انجام می‌شود که سونوگرافی استاندارد قبلاً به صورت کامل انجام شده باشد. در غیر این صورت، تنها به شرطی که سن بارداری حداقل ۱۸ هفته باشد، سونوگرافی استاندارد توصیه می‌شود.

تشخیص ناهنجاری جنین

با پیشرفت‌های جدید فناوری تصویربرداری، تقریباً ۵۰ درصد ناهنجاری‌های مازور جنینی همگی با سونوگرافی استاندارد تشخیص داده می‌شوند (Rydberg، ۲۰۱۷). حساسیت

اجزاء آن در جدول ۱۰-۳ آمده و ساختارهای آناتومیک جنینی که باید ارزیابی شوند، در جدول ۱۰-۶ آمده‌اند. در بارداری‌های دوقلویی یا چندقلویی، مدارک باید شامل مقایسه اندازه جنین‌ها، تخمین حجم مایع آمنیوتیک در داخل هر ساک، تعداد کوریون‌ها و آمیون‌ها و تشخیص جنین‌ها باشد (فصل ۴۵).

سونوگرافی هدفمند یک معاینه تخصصی است و هنگامی انجام می‌شود که شرح حال، نتایج تست‌های غربالگری یا یافته‌های غیرطبیعی در حین معاینات استاندارد کمک به اختلالات ژنتیک یا آناتومیک جنین و احتمال آنها را ایجاد کند (جدول ۱۰-۷). سونوگرافی هدفمند بررسی آناتومیک جزئی انجام می‌دهد و اجزائی را که در جدول ۱۰-۶ نشان داده شده‌اند، بررسی می‌کند. از آنجا که این سونوگرافی با کد CPT، ۷۶۸۱۱ شناخته می‌شود بنام «معاینه ۷۶۸۱۱» گفته می‌شود. این سونوگرافی بر مبنای اندیکاسیون‌های خاص انجام می‌شود و تکرار آن در صورت نبود موارد خفیف توصیه نمی‌شود. پزشکانی که سونوگرافی هدفمند را انجام می‌دهند و یا آن را تفسیر می‌کنند باید در تصویربرداری جنین هم آموزش خوب دیده باشند و هم به روز باشند (Wax، ۲۰۱۴). در بسیاری از اجزاء سونوگرافی

جدول ۷-۱۰. اندیکاسیون‌های انجام سونوگرافی هدفمند
آناتومیک جنین

جنین یا نوزاد قبلی مبتلا به اختلال کروموزومی / ژنتیکی یا ساختمانی

بارداری اخیر با ناهنجاری جنینی شناخته شده یا مشکوک و یا ناهنجاری تأیید شده رشد

افزایش احتمال ناهنجاری ساختمانی جنین در بارداری اخیر

دیابت مادر که قبل از هفته ۲۴ بارداری تشخیص داده شده باشد.

استفاده از روش‌های کمک باروری برای باردار شدن

BMI مادر بیشتر از 30 kg/m^2 قبل از بارداری

بارداری چندقلویی (فصل ۴۵)

سطح غیرطبیعی آلفافیتوپروتئین یا استریول در سرم مادر

مواجهه با تراژون

اندازه ترانس لوسنسی گردن $\leq 3.0 \text{ mm}$

افزایش احتمال ناهنجاری کروموزومی یا ژنتیکی در بارداری اخیر

والدین حامل ناهنجاری کروموزومی یا ژنتیکی

سن مادر ≤ 35 سال در زمان زایمان

نتیجه غیرطبیعی تست غربالگری آنپلوئیدی

مارکر آنپلوئیدی مینور (در سونوگرافی استاندارد)

اندازه ترانس لوسنسی گردنی $\leq 3.0 \text{ mm}$

سایر وضعیت‌های مؤثر بر جنین

عفونت‌های مادرزادی (فصل ۶۴ و ۶۵)

وابستگی به مواد اعتیادآور

آلویمونیزاسیون (فصل ۱۵)

اختلالات مایع آمنیون (فصل ۱۱)

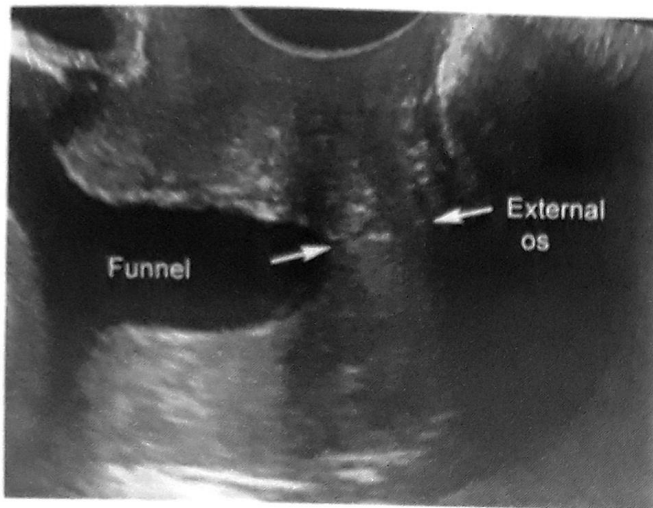
آنسفال ۹۹٪، اسپاینایفیدا ۸۹٪، هیدروسفالی ۷۸٪، شکاف لب/کام، ۶۸٪، قلب چپ هیپوپلاستیک، ۸۷٪، جابجایی عروق بزرگ ۶۴٪، هرنی دیافراگماتیک ۷۳٪، گاستروسیز، ۹۲٪، اومفالوسل ۹۲٪، آرنزی دوطرفه کلیه ۹۴٪، دریچه پشاپراه خلفی، ۷۹٪، نقایص اندام‌ها، ۵۷٪، و پا چنبری، ۵۷٪.

نکته مهم این است که میزان کلی یافتن آنومالی‌ها به جز آنپلوئیدی، کمتر از ۴۰٪ بود. این نشان‌دهنده در نظر گرفتن آنومالی‌های جزئی یا بدون تشخیص سونوگرافی در سه ماهه دوم است که شامل میکروسفالی، آنترزی کوان، شکاف کام، هیرشپرونک، آنترزی آنال و مشکلات پوستی مادرزادی است. این موارد بیان شد، چرا که بالینگرها بر مواردی متمرکز می‌شوند که با سونوگرافی قابل دیده شدن هستند، در حالی که خانواده‌ها آنومالی‌هایی که هنوز قابل یافتن نیستند را هم به همان اندازه آزاردهنده می‌دانند. هر معاینه سونوگرافیک، باید همراه با توضیح کاملی در مورد محدودیت‌ها باشد.

اکثر نوزادان ناهنجار در حاملگی‌هایی رخ می‌دهند که از بقیه نظرات کم‌خطر هستند. و اندیکاسیونی برای سونوگرافی تخصصی ندارند. بنابراین کیفیت سونوگرافی استاندارد غربالگری میزان کلی یافتن ناهنجاری جنینی در جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. گایدلاین‌های عملی و استاندارد منتشر شده از سازمان‌هایی مثل سونوگرافی پزشکی آمریکا (۲۰۱۳b)، و جامعه بین‌المللی سونوگرافی در زنان و زایمان (Salomon, ۲۰۱۱)، بدون شک به کشف میزان آنومالی‌ها کمک کرده است. اعتباربخشی به اولتراسوند روندی است که توسط مؤسسه آمریکایی سونوگرافی در پزشکی و دانشکده آمریکایی رادیولوژی ارائه شده است و برای بهبود کیفیت تصویربرداری و تبعیت از گایدلاین‌ها توسعه پیدا کرده است. اینها عبارتند از مرور تصاویر و ذخیره آنها، ابزار اولتراسوند، ارائه گزارش و صلاحیت پزشکان و سونوگرافست‌ها. جامعه پزشکی مادری - جنینی (۲۰۱۳) توصیه می‌کند که هرگاه امکان داشته باشد، معاینات اولتراسوند مامایی توسط متخصصان طب مادری - جنینی با اعمال اعتباری انجام شود.

سونوگرافی برای یافتن آنومالی‌های جنین وابسته به موارد زیر متغیر است که سن بارداری، جثه‌ی مادر، موقعیت جنین، مشخصات تجهیزات، نوع معاینه، مهارت اپراتور و ناهنجاری‌های خاص مورد نظر. به عنوان مثال، چاقی مادر با ۲۰ درصد کاهش در میزان یافتن آنومالی‌های جنینی، همراه است (Dashe, ۲۰۰۹).

تشخیص‌ها همچنین براساس ناهنجاری به میزان قابل ملاحظه‌ای متغیر است. مثلاً یافته‌های بر پایه جمعیت از ۱۸ ثبت شبکه EUROCAT را تشکیل می‌دهد. بین سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۵، میزان‌های یافتن ناهنجاری‌های خاص از جنینی بجز وضعیت‌های ژنتیکی EUROCAT (۲۰۱۷) به شرح زیر است:



تصویر ۵-۱۰. تصویر ترانس واژینال که نشاندهنده سرویکس کوتاه شده با فانلینگ است. Funneling بیرون زدگی پرده آمنیون به داخل بخشی از کانال اندوسرویکس است که دیلاته شده است. لبه بیرون زده دسیتال فانل سوراخ داخلی عملکردی را می‌سازد. (پیکان چپ). بنابراین، طول اندازه‌گیری شده سرویکس که بین پیکان‌ها است محتوی فانل نیست.

AFI → Amniotic fluid infection

حجم مایع کمتر از محدوده طبیعی بوده و به صورت فشردگی آشکار جنین مشخص می‌شود. در مقابل، هیدرآمینوس که پلی‌هیدرآمینوس هم نامیده می‌شود، زمانی است که مایع آمنیوتیک از میزان نرمال بیشتر است اغلب اوقات این مایع نیمه کمی اندازه‌گیری می‌شود. جهت تخمین حجم مایع آمنیونی، از چند طرح سنجش عینی استفاده شده است. پرمصرف‌ترین شاخص، شاخص مایع آمنیونی (AFI) است که با اضافه کردن عمق بزرگترین پاکه عمودی (vertical pocket) برحسب سانتی‌متر، در هر یک از چهار مربع برابر رحمی محاسبه می‌شود (Phelan, ۱۹۸۷). برای هر دو روش اندازه‌گیری، مقادیر مرجع از هفته ۱۶ به بعد تعیین شده‌اند. روش دیگر، سنجش بزرگترین پاکه عمودی از مایع آمنیونی است. محدوده طبیعی در این شاخص، ۲ تا ۸ سانتی‌متر است؛ شاخص مایع آمنیوتیک به طور معمول بین ۸ تا ۲۴ سانتی‌متر است. حجم مایع آمنیوتیک به طور مفصل در فصل ۱۱ آمده است.

جدول ۸-۱۰. معیارهای ارزیابی ترانس واژینال سرویکس

تصویربرداری سرویکس

مقارنه مادر باید خالی باشد.

ترانس دیوسر تحت مشاهده real-Time قرار داده می‌شود، صفحه می‌دسیتال، سوراخ داخلی و سپس سوراخ خارجی را در حالی که سوراخ داخلی را هم می‌بیند، تشخیص می‌دهد. سوراخ داخلی، سوراخ خارجی و کل کانال اندوسرویکس باید قابل مشاهده باشد. سوراخ داخلی مثل دندانۀ مثلثی در محل اتصال حفره آمنیون و کانال اندوسرویکس ظاهر می‌شود. تصویر بزرگ می‌شود تا جایی که سرویکس تقریباً ۷۵٪ صفحه نمایش را پر کند.

عرضی قدامی و خلفی سرویکس باید تقریباً برابر باشد. ترانس دیوسر به آرامی به عقب کشیده می‌شود تا تصویر تار شود و مطمئن شویم که بر سرویکس فشار وارد نمی‌شود. سپس فقط به میزان کافی وارد می‌شود تا تصویر واضحی به دست آید. تصاویر می‌بایست با اعمال فشار سوپراپوبیک یا فوندال و نیز بدون آن گرفته شوند تا تغییرات دینامیک یا کوتاه شدن در تصاویر real-Time ارزیابی شود.

اندازه‌گیری سرویکس

در محلی که دیواره‌های قدامی و خلفی سرویکس به هم می‌رسند، کالیبرها قرار داده می‌شوند.

کانال اندوسرویکس اکودانسیته خطی دارد و رنگ پریده است. اگر کانال محیط منحنی‌دار باشد، خطی مستقیم بین سوراخ‌های داخلی و خارجی از مسیر کانال اندوسرویکس منحرف می‌شود. اگر نقطه میانی خط بین کانال داخلی و خارجی به میزان $\leq 3\text{mm}$ از کانال اندوسرویکس منحرف شود، طول سرویکس را در دو قطعه خطی اندازه بگیرید.

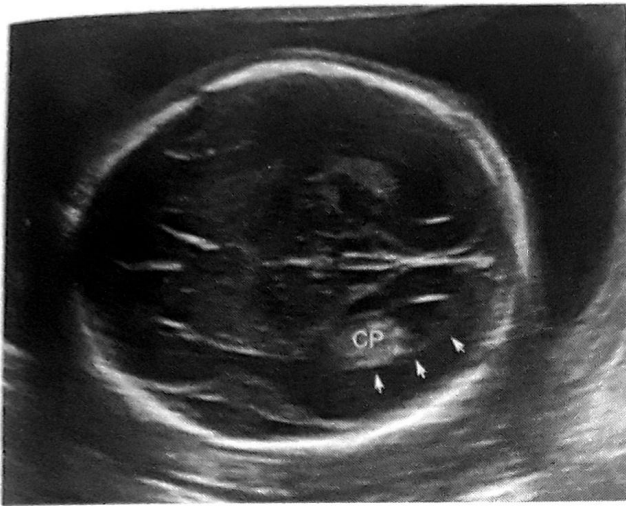
Funneling، دبری‌ها یا تغییرات دینامیک باید مورد توجه قرار گیرد. حداقل سه تصویر جداگانه در یک پریود حداقل سه دقیقه‌ای گرفته می‌شود تا تغییرات دینامیک را نشان دهد.

مشاهده کوتاه شدن سرویکس در تصاویر real-Time با و بدون فشار بر ناحیه سوپراپوبیک یا فوندال احتمال تولد زودرس را افزایش می‌دهد. تصویر کوتاه‌ترین طول سرویکس که تمام معیارها را دارد باید استفاده شود.

حجم مایع آمنیونی

تعیین مقدار مایع آمنیونی، یکی از روش‌های مهم ارزیابی جنین در سه ماهه دوم و سوم محسوب می‌شود حجم مایع برحسب سن بارداری تغییر می‌کند. الیگو هیدرآمینوس بیانگر آن است که

تعیین طول سرویکس



تصویر ۶-۱۰. نمای ترانس و نتریکولار، که نشان‌دهنده بطن‌های جانبی و شبکه کورویید (CP) که اکوژن دیده می‌شود. بطن‌های جانبی در محل دهلیزها اندازه‌گیری می‌شوند. (پیکان‌ها)، که محل تقاطع شاخ‌های تمپورال و اکسی‌پیتال است. اندازه نرمال بین ۵ تا ۱۰ میلی‌متر در طی سه ماهه دوم و سوم بارداری است. دهلیز در این جنین ۲۱ هفته‌ای ۶mm است.

۱۶ هفته ۴ ماه

دبری‌ها تجمعی از مواد خاص داخل ساک آمنیون هستند که در محدوده سوراخ داخلی قرار دارند. در بارداری‌هایی که احتمال تولد زودرس وجود دارد، دبری‌ها با خطر بیشتری همراه هستند.

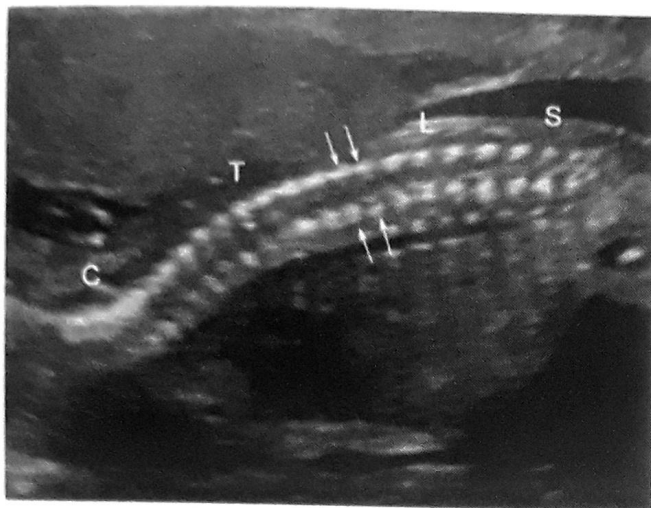
آناتومی طبیعی و غیرطبیعی جنین

بسیاری از آنومالی‌ها و سندرم‌های جنینی می‌توانند با سونوگرافی هدفمند مشخص شوند، ناهنجاری‌های انتخاب شده در زیر بحث شده‌اند. این لیست کامل نیست، اما ناهنجاری‌های شایع که ممکن است با سونوگرافی استاندارد قابل شناسایی باشند و نیز ناهنجاری‌های قابل درمان را نشان می‌دهد. مشخصات سونوگرافیک ناهنجاری‌های کروموزومی در فصل ۱۳ و ۱۴ آمده است و درمان جنین در فصل ۱۶ بحث شده است.

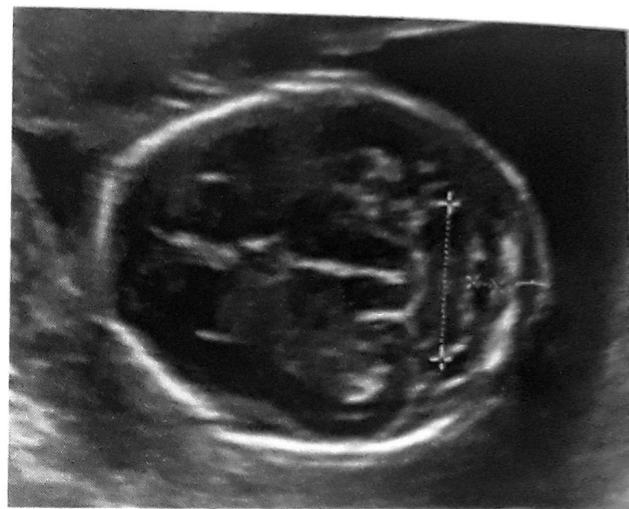
ارزیابی ارتباط بین جفت و سوراخ داخلی سرویکس جزء اصلی سونوگرافی استاندارد است اختلالات جفت و بند ناف در فصل ۶ بحث شده‌اند (گرچه سرویکس به صورت ترانس ابدومینال نیز تصویربرداری می‌شود) (تصویر ۴-۱۰)، این مدل تصویربرداری اغلب محدودیت تکنیکی دارد که شامل وضعیت جسمانی مادر، موقعیت سرویکس یا مخفی شدن نمایش جنین می‌باشد. به علاوه، مثانه مادر یا فشار از ترانسدیوسر به صورت مصنوعی ظاهر سرویکس را بلندتر می‌کند. در نتیجه، مقادیری که از اندازه‌گیری سرویکس به روش واژینال و شکمی به دست می‌آید با هم متفاوت هستند.

اگر سرویکس کوتاه به نظر برسد و یا به میزان کافی در ارزیابی از روی شکم مشاهده شود، بررسی از طریق واژن باید لحاظ شود (مؤسسه آمریکایی اولتراسوند در پزشکی، ۲۰۱۳b). فقط اندازه‌گیری طول سرویکس که در هفته ۱۶ بارداری و قبل از آن از طریق واژن انجام شده باشد برای تصمیم‌گیری‌های بالینی دقت دارد (تصویر ۴-۱۰). سرویکس کوتاه با احتمال بالای تولد زودرس، به ویژه در مادرانی که سابقه تولد زودرس قبلی دارند همراه است و میزان این خطر با میزان کوتاه شدگی سرویکس متناسب می‌باشد (فصل ۴۲).

برای اندازه‌گیری سرویکس از طریق واژن، معیارهای تصویربرداری در جدول ۱۰-۸ نشان داده شده‌اند. تمامی کانال اندوسرویکس باید دیده شود و تصاویر باید در چندین دقیقه گرفته شوند تا تغییرات دینامیک را نشان دهند. در حین معاینه، دبری یا funneling قابل مشاهده است. funneling بیرون‌زدگی پرده آمنیون به داخل قسمتی از کانال اندوسرویکس متسع شده می‌باشد (تصویر ۵-۱۰). funneling معیار غیروابسته از زایمان زودرس نیست، اما با کوتاهی سرویکس مرتبط است و ارزیابی از طریق واژن در صورت شک به funneling در بررسی از روی شکم توصیه می‌شود. طول سرویکس در قسمت دیستال funnel اندازه گرفته می‌شود چون قاعده funnel سوراخ داخلی عملکردی به حساب می‌آید. اگر سرویکس متسع شود مانند آنچه نارسایی سرویکس رخ می‌دهد، پرده‌ها از کانال اندوسرویکس به داخل واژن پرولاپس شده و ظاهر ساعت شنی را ایجاد می‌کنند. شن یا



تصویر ۸-۱۰. ستون فقرات جنین نرمال. در این تصویر سائیتال از جنین ۲۱ هفته ستون فقرات گردنی (C)، توراسیک (T)، لومبار (L) و ساکرال (S) به تصویر کشیده شده‌اند. پیکان‌ها نشان‌دهنده ردیف‌های موازی از دو مرکز استخوان‌سازی خلفی هستند، مشخص‌کننده محل اتصال لامینا و پدیکل‌ها.



تصویر ۷-۱۰. نمای ترانس سربلار از حفره خلفی، نشان‌دهنده اندازه مخچه (+) سیسترن مگنا (x) و ضخامت چین گردنی (براکت). باید مراقب بود که زاویه به سمت ستون فقرات نداشته باشد. چرا که ممکن است به طور کاذب ضخامت چین گردنی را زیاد نشان دهد.

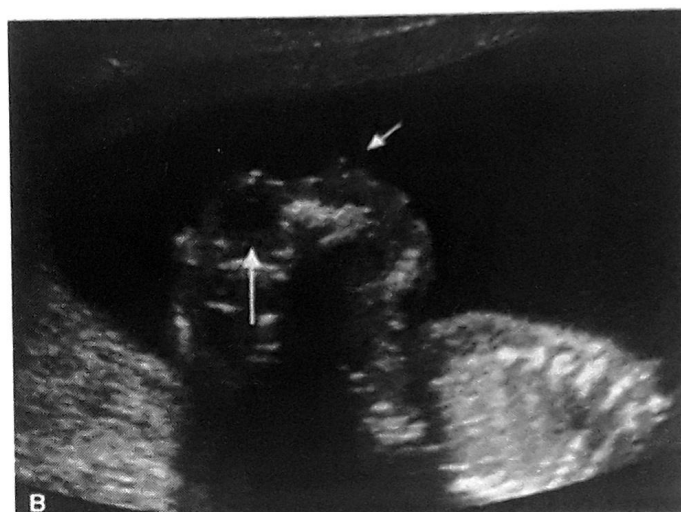
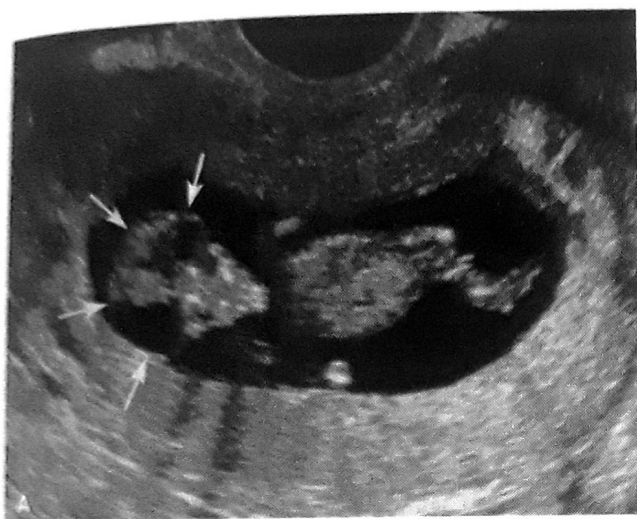
۲۱ هفته یعنی ۵ ماه و یک هفته

۱۵ هفته یعنی ۳ ماه و ۳ هفته

می‌شوند و بین هفته ۱۵ تا ۲۰ ضخامت چین پوستی گردن ممکن است اندازه‌گیری شود. از هفته‌های ۱۵ تا ۲۲، قطر مخچه برحسب میلی‌متر به طور تقریبی برابر با سن حاملگی برحسب هفته است (Goldenstein, ۱۹۸۷). اندازه سیسترن مگنا بین ۲ تا ۱۰ میلی‌متر است. نازک و کوتاه شدن سیسترن مگنا در ناهنجاری کیری II مشاهده می‌شود که بعداً بحث خواهد شد. تصویربرداری از ستون فقرات شامل ارزیابی بخش‌های گردنی، سینه‌ای، کمری و ساکرال است (تصویر ۸-۱۰). تصاویر ستون فقراتی که ثبت می‌شوند معمولاً در سطح سائیتال یا کروئال گرفته می‌شوند. با این حال تصویربرداری real-time باید شامل ارزیابی در قسمت از ستون فقرات در مقطع عرضی باشد، چرا که این نما برای یافتن ناهنجاری‌ها حساسیت بیشتری دارد. تصاویر عرضی نشان‌دهنده سه مرکز استخوان‌سازی هستند. مرکز استخوان‌سازی قدامی، جسم مهره‌ای است، و جفت مراکز استخوان‌سازی خلفی نشان‌دهنده محل اتصال تیغه‌ها و پدیکل‌ها هستند. استخوانی شدن ستون فقرات از سمت سر به سمت دم

■ مغز و نخاع

ارزیابی استاندارد سونوگرافی مغز جنین شامل ۳ نمای عرضی (axial) است. نمای ترانس تالامیک که برای اندازه‌گیری BPD و HC استفاده می‌شود، شامل داس میانی، حفره سپتوم پلوسیدوم (CSP) و تالاموس‌ها است (تصویر ۱۰-۱۱). CSP فضای بین دو تیغه‌ای است که شاخ‌های فرونتال بطن‌های طرفی را از هم جدا می‌کند. ناتوانی در به تصویر کشیدن یک CSP نرمال می‌تواند نشان‌دهنده یک ناهنجاری خط وسط در مغز مثل آنژی کورپوس کالوزوم، هولوپروزنسفالی لوبار یا دیس‌پلازی سپتوپتیک باشد (سندرم De Morsier). نمای ترانس وتریکولار، دربرگیرنده بطن‌های جانبی، که حاوی شبکه کورویثد اکوژن هستند، است (تصویر ۱۰-۱۲). بطن‌ها در محل دهلیزهایشان (محل تلاقی شاخ‌های اکسی‌پیتال و تمپورال) اندازه‌گیری می‌شوند. نمای ترانس سربلار (مخچه‌ای) با زاویه دادن پروب به سمت حفره خلفی گرفته می‌شود (تصویر ۷-۱۰). در این نما مخچه و سیسترن مگنا اندازه‌گیری



تصویر ۹-۱۰. آانسفالی / آکرانیا. A. آکرانیا. این جنین ۱۱ هفته‌ای جمجمه ندارد، بیرون زدن توده‌ی نامنظم مغز، نمایی شبیه سردوش حمام ایجاد می‌کند (پیکان‌ها). و یک نمای سه گوش مشخص به عنوان صورت دیده می‌شود. B. آانسفالی. این نمای ساژیتال نشان‌دهنده عدم وجود Forebrain و جمجمه بالای قاعده جمجمه و اوربیت است. پیکان سفید دراز نشان‌دهنده اوربیت جنین و پیکان کوتاه نشان‌دهنده بینی جنین است.

ثبت نقایص تولد در آمریکا و اروپا شیوع ۰/۹ در ۱۰۰۰ را نشان می‌دهد. در انگلیس شیوع ۱/۳ در هر ۱۰۰۰ است (Dolk, ۲۰۱۰؛ Cragan, ۲۰۰۹). نقایص لوله‌ی عصبی می‌توانند با استفاده از مکمل فولیک اسید پیشگیری شوند. در صورت منفرد بودن به ارث رسیدن نقایص لوله‌ی عصبی مولتی فاکتوریال است و احتمال تکرار نقص بدون مصرف مکمل فولیک اسید قبل از بارداری حدود ۳ تا ۵ درصد است (فصل ۱۳).

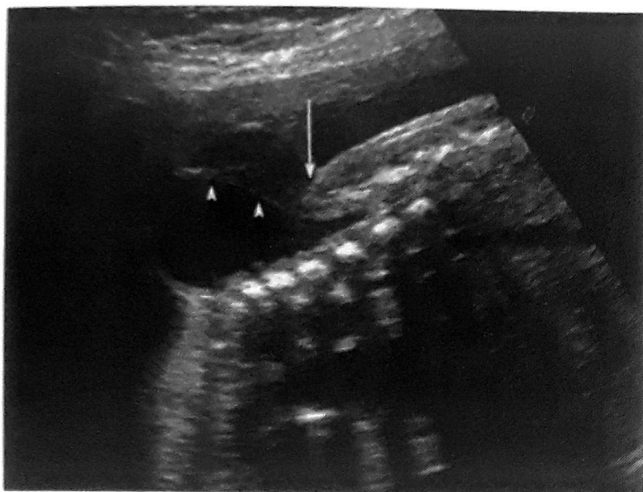
غربالگری نقایص لوله عصبی با آلفافیتوپروتئین سرمی (MSAFP) به عنوان بخشی از مراقبت‌های پره‌ناتال از دهه ۱۹۸۰ روتین شده است (فصل ۱۴). امروزه زنان می‌توانند غربالگری نقایص لوله عصبی را با MSAFP، سونوگرافی یا هر دو انجام دهند (دانشکده آمریکایی زنان و زایمان، ۲۰۱۶). غربالگری سرم معمولاً بین هفته‌های ۱۵ و ۲۰ بارداری انجام می‌شود و اگر آستانه حداکثر ۲/۵ برابر میانگین (MoM) مورد استفاده قرار گیرد، میزان پیشگویی تشخیص حداقل ۹۰ درصد برای جنین‌های آنانسفال و ۸۰ درصد برای میلو مننگوسل می‌باشد. سونوگرافی هدفمند تست تشخیصی ارجح است و علاوه بر تشخیص نقایص لوله عصبی، سایر ناهنجاری‌ها یا

صورت می‌گیرد، بنابراین استخوانی شدن قسمت بالای ساکروم (S₁ و S₂) از نظر سونوگرافی قبل از هفته ۱۶ دیده نمی‌شود و استخوان‌سازی کل ساکروم معمولاً تا هفته ۲۱ دیده نمی‌شود (De Biasio, ۲۰۰۳). بنابراین یافتن تعدادی ناهنجاری ستون فقرات تا اوایل سه ماهه دوم زیاد اهمیت ندارد.

می‌توان در صورت یافتن ناهنجاری‌های مغز یا ستون فقرات، سونوگرافی تخصصی اندیکاسیون دارد. سازمان بین‌المللی سونوگرافی در زنان و زایمان (۲۰۰۷) گایدلاین‌هایی برای انجام سونوگرافی سیستم عصبی جنین "fetal neuro sonogram" منتشر کرده است. MRI جنین می‌تواند در ارزیابی بهتر سیستم عصبی مرکزی (CNS) جنین کمک‌کننده باشد.

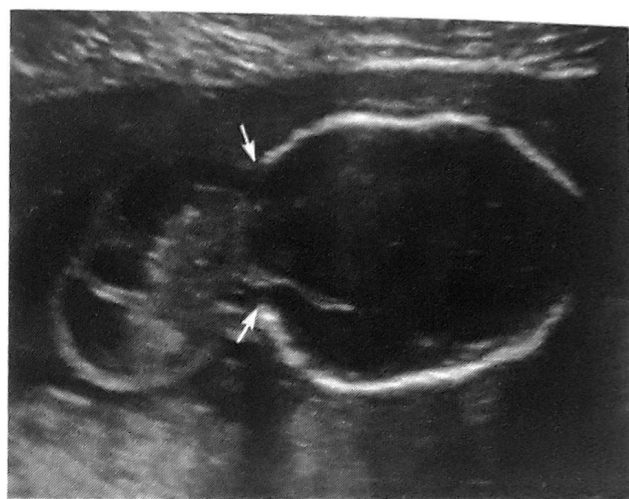
نقایص لوله عصبی

این نقایص شامل آنانسفالی، میلو مننگوسل (که اسپینا بیفیدا نیز گفته می‌شود)، سفالوسل و سایر ناهنجاری‌های نادر اتصالی ستون فقرات (یا schisis) می‌باشد. این نقص ناشی از بسته شدن ناکامل لوله عصبی در سنین رویانی ۲۶ تا ۲۸ روز است. این نقایص دومین نقایص شایع بعد از ناهنجاری‌های قلبی هستند.



تصویر ۱۱-۱۰. میلومنگوسل. این یک نمای سائیتال از میلومنگوسل لومبوساکرال است. سر پیکان‌ها نشان‌دهنده ریشه‌های عصبی در ساک هرنی بدون اکو هستند. پوست روی آن در بالای نقص ستون فقرات دیده می‌شود، اما به طور ناگهانی در محل نقص قطع می‌شود (پیکان).

را تشکیل می‌دهد. همراهی با هیدروسفالی و میکروسفالی شایع است. نوزادانی که زنده می‌مانند (آنهايي که نقص کوچک‌تری دارند)، نقایص نورولوژیک و اختلال رشد و تکامل بیشتری دارند. سفالوسل یک مشخصه مهم سندرم اتوزومال مغلوب *Meckel-Gruber* است که شامل دیس‌پلازی کیستیک کلیه و پلی‌داکتیلی می‌باشد. در صورتی که سفالوسل در خط وسط نباشد، شک به سکانس باند آمیونی باید برانگیخته شود (فصل ۶). اسپاینایفیدا یک نقص در ستون فقرات است، که به طور معمول در خلف قرار دارد و باعث بیرون قرارگرفتن مننژ و نخاع می‌شود. شیوع هنگام تولد این ناهنجاری حدود ۱ در ۲۰۰۰ است (Dolk, ۲۰۱۰; Cragan, ۲۰۰۹). در اکثر موارد اسپاینایفیدا باز، درگیری پوست و بافت نرم هم وجود دارد. بیرون‌زدگی ساک مننژیال حاوی عناصر عصبی میلومنگوسل نامیده می‌شود (تصویر ۱۱-۱۰). وقتی تنها ساک مننژیال حضور دارد، نقص مننگوسل نامیده می‌شود. با وجود اینکه ممکن است ساک در مقطع سائیتال بهتر دیده شود، مقاطع عرضی بهتر نشان‌دهنده جدایی و باز شدن زوایید عرضی هستند. اسپاینایفیدا با دو یافته مشخص کرانیال می‌تواند در

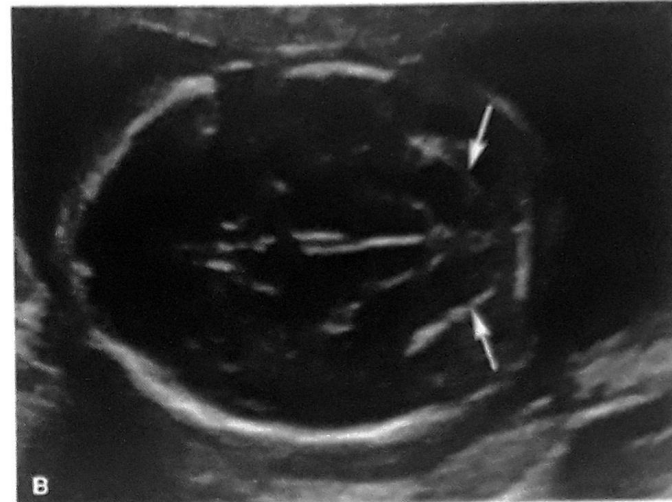
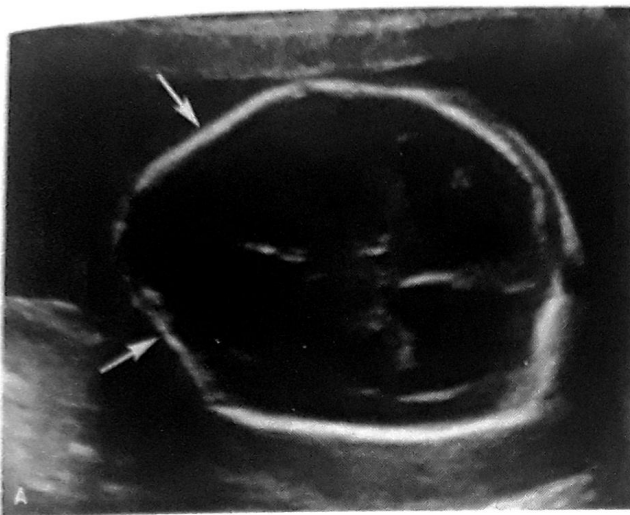


تصویر ۱۰-۱۰. انسفالوسل. این تصویر عرضی نشان‌دهنده یک نقص بزرگ در قسمت اکسی‌پیتال جمجمه است (پیکان‌ها) و از آن منتزوبافت مغزی هرنیه شده‌اند.

وضعیت‌هایی که منجر به افزایش MSAFP می‌شوند را نشان می‌دهد (جدول ۶-۱۴).

آنانسفالی با عدم وجود کرانیوم در بالای سطح قاعده جمجمه و اربیت‌ها مشخص می‌شود (تصویر ۹-۱۰). آکرانیا، عدم وجود کرانیوم است، که با بیرون‌زدگی نامنظم بافت مغز همراه است. این دو معمولاً در یک گروه جای می‌گیرند و کشنده هستند آنانسفالی شدیدترین حالت آکرانیا در نظر گرفته می‌شود (Bronshtein, ۱۹۹۹). این آنومالی‌های کشنده می‌توانند در اواخر سه ماهه اول در صورت وجود دید کافی کشف شوند و همه موارد در نهایت در سه ماهه دوم تشخیص داده می‌شوند. ناتوانی در مشاهده BPD، باید شک به این موضوع را ایجاد کند. صورت اغلب مثلثی به نظر می‌رسد و تصاویر سائیتال به صورت یکنواخت عدم وجود کرانیوم استخوانی را نشان می‌دهند. هیدرآمنیوس ناشی از اختلال در بلع جنین در سه ماهه سوم شایع است.

سفالوسل بیرون‌زدگی مننژ از خلال نقص جمجمه است که به طور معمول در خط وسط قسمت اکسی‌پیتال قرار می‌گیرد (تصویر ۱۰-۱۰). وقتی بافت مغزی از نقص جمجمه بیرون می‌زند، ناهنجاری انسفالوسل، نامیده می‌شود. بیرون‌زدگی مخچه و سایر ساختمان‌های حفره خلفی ناهنجاری کیاری III



تصویر ۱۰-۱۲. یافته‌های مغزی در میلو مننگوسل. A. تصویر سر جنین در سطح بطن‌های جانبی که انحنای رو به داخل یا اسکالویی شدن استخوان‌های پیشانی را نشان می‌دهد (پیکان‌ها) - نشانه لیمو. B. تصویر سر جنین در سطح حفره خلفی که انحنای قدامی مخچه (پیکان‌ها) را همراه با افاسمان سیستم نامگنا نشان می‌دهد - نشانه موز.

است (تصویر ۶-۱۰). و نتریکولومگالی مختصر وقتی گفته می‌شود که اندازه دهلیز بین ۱۰ تا ۱۵ میلی‌متر باشد و اگر بیش از ۱۵ میلی‌متر باشد (تصویر ۱۳-۱۰) و نتریکولومگالی آشکار یا شدید نامیده می‌شود. CSF به طور کلی هرچه دهلیز بزرگ‌تر باشد، احتمال عواقب غیرطبیعی بیشتر است (Joo, ۲۰۰۸; Gaglioni, ۲۰۰۹). CSF توسط شبکه کورویید تولید می‌شود. که یک هسته‌ی مویرگی پوشیده از اپی‌تلیوم و بافت هم‌بند شل است که در بطن‌ها یافت می‌شود. یک شبکه کورویید آویزان داخل بطن در موارد و نتریکولومگالی شدید دیده می‌شود.

و نتریکولومگالی می‌تواند به علل ژنتیک یا محیطی متنوعی ایجاد شود. یافتن یک بطن بزرگ ممکن است به علت یک ناهنجاری دیگر در سیستم عصبی مرکزی باشد. مانند ناهنجاری دندلی واکر یا هولوپروزنسفال و یا به علت پروسه‌های مسدودکننده مثل تنگ شدن قنات مغزی باشد، یا به علت پروسه‌های تخریبی مثل پورنسفال یا تراژوم داخل جمجمه باشد. ارزیابی اولیه شامل معاینه تخصصی آناتومی جنین و آزمایش برای عفونت‌های مادرزادی مثل سیتومگالوویروس و توکسوپلاسموز و آنالیز ریزاریه کروموزومی (CMA) است (فصل ۱۳). در ناهنجاری‌های همراه که با سونوگرافی قابل تشخیص نباشند، MRI جنینی باید در نظر گرفته شود.

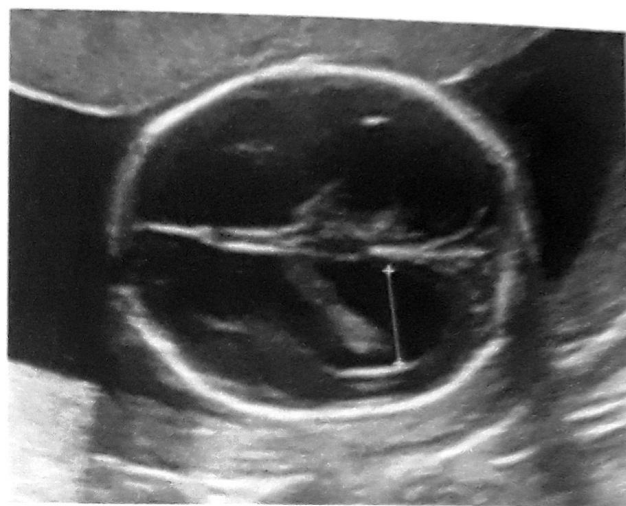
سونوگرافی سه ماهه دوم بارداری کشف شود، (۱۹۸۶، Nicolaides). این موارد شامل دو کپه شدن استخوان‌های فرونتال (نشانه لیمو) و انحنای قدامی مخچه همراه با مسطح شدن سیستم نامگنا (نشانه موز) هستند. (تصویر ۱۲-۱۰). این‌ها نشانه‌های ناهنجاری کیاری II (یا آرنولد - کیاری) هستند، که زمانی اتفاق می‌افتد که نامناسب قرار گرفتن قسمت پایینی نخاع باعث کشیده شدن مخچه به داخل فورامن مگنوم و قسمت فوقانی کانال سرویکال می‌شود. و نتریکولومگالی یک یافته سونوگرافیک شایع دیگر است، به خصوص پس از میانه‌ی حاملگی و بیش از ۸۰٪ این نوزادان همراه با اسپاینایفیدا باز، نیاز به تعبیه شانت و نتریکولو پریتونال پیدا می‌کنند، معمولاً قطر بای پرییتال کم است. بچه‌های مبتلا به اسپاینایفیدا نیازمند مراقبت چندمنظوره مرتبط با نقص، شانت درمانی، اختلال بلعیدن، متانه و کارکرد روده و حرکت هستند. جراحی روی جنین مبتلا به میلو مننگوسل در فصل ۱۶ بحث شده است.

و نتریکولومگالی

این اتساع بطن‌های مغزی با مایع مغزی نخاعی (CSF) یک یافته غیر اختصاصی برای رشد و نمو ناهنجار مغز است (Pilu, ۲۰۱۱). دهلیز معمولاً از هفته ۱۵ تا پایان ترم، ۵ تا ۱۰ میلی‌متر



تصویر ۱۴-۱۰. آرنزی کورپوس کالوزوم. این تصویر نشان‌دهنده نمای قطره اشکی بطن‌ها با وتریکولومگالی مختصر (نقطه چین) و شاخ‌های فرونتال نابجا در قسمت لترال (پیکان) است. یک حفره سپتوم پلوسیدوم نرمال دیده نمی‌شود.



تصویر ۱۳-۱۰. وتریکولومگالی. در این نمای عرضی از کرانیوم. خط سفید نشان‌دهنده اندازه دهلیز بطن طرفی است که حدود ۱۲mm است و مطابق با وتریکولومگالی خفیف می‌باشد.

علت، شدت و میزان پیشرفت بر پیش‌آگهی آن مؤثر هستند. اما، حتی وقتی وتریکولومگالی خفیف است و به نظر منفرد می‌رسد، پیش‌آگهی بسیار گسترده است. در یک مطالعه که بر روی مروری ۱۵۰۰ حاملگی با وتریکولومگالی خفیف تا متوسط انجام دادند. آنها دریافتند که در ۱ تا ۲ درصد موارد همراهی با عفونت مادرزادی وجود دارد، ۵٪ همراهی با آنوپلوئیدی، و در ۱۲٪ موارد ناهنجاری نورولوژیک در غیاب عفونت یا آنوپلوئیدی وجود دارد (Devaseelan, ۲۰۱۰). ناهنجاری‌های نورولوژیک به طور واضحی در موارد وتریکولومگالی پیش‌رونده با سن بارداری شایع‌تر بود.

آرنزی کورپوس کالوزوم

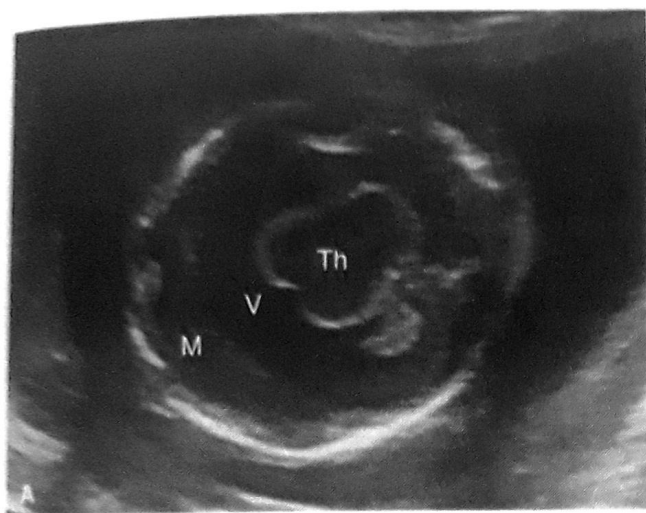
کورپوس کالوزوم یک دسته‌ی بزرگ فیبر است مناطق متقابل دو نیمکره‌ی مغز را به هم ارتباط می‌دهد. در آرنزی کامل کورپوس کالوزوم، یک حفره‌ی سپتوم پلاسیدوم نرمال در سونوگرافی مشاهده نمی‌شود و شاخ‌های فرونتال در قسمت لترال قرار گرفته‌اند. همچنین بزرگی دهلیزها در قسمت خلفی دیده می‌شود و به این ترتیب بطن‌ها نمای «قطره اشکی» پیدا می‌کنند (تصویر ۱۴-۱۰). دیس‌آرنزی کالوزال ممکن است رخ دهد که در آن فقط قسمت‌های دمی غایب هستند (بادی و اسپلنیوم) و

نتیجتاً تشخیص پره‌ناتال آن سخت‌تر است.

در مطالعات جمعیتی، شیوع آرنزی کورپوس کالوزوم ۱ در ۵۰۰۰ تولد است (Glass, ۲۰۰۸; Szabo, ۲۰۱۱). در مطالعه‌ی اخیر آرنزی ایزوله، MRI جنینی، در بیشتر از ۲۰٪ موارد ناهنجاری‌های مغزی همراه را پیدا کرد (Sotiriadis, ۲۰۱۲). در صورتی که بعد از انجام MRI، هنوز آنومالی منفرد باشد، رشد و نمو نرمال در ۷۵٪ موارد گزارش شده است و در ۱۲٪ موارد ناتوانی شدید وجود داشته است. آرنزی کورپوس کالوزوم با آنومالی‌های دیگر، آنوپلوئیدی و بسیاری سندرم‌های ژنتیکی (بیش از ۲۰۰ مورد) همراهی دارد و بنابراین مشاوره ژنتیک می‌تواند چالش‌برانگیز باشد.

هولوپروزنسفالی

در زمان پیشرفت مغز در مراحل اولیه، پروزنسفال یا مغز قدامی به دو قسمت تلانسفال و دیانسفال تقسیم می‌شود. در هولوپروزنسفالی، پروزنسفال نمی‌تواند به طور کامل به دو نیم‌کره مغزی جدا و ساختمان‌های زیرین دیانسفال تقسیم شود. شکل‌های اصلی هولوپروزنسفالی یک طیف شامل موارد زیر است (از اول به آخر شدت کمتر می‌شود): انواع آلوپار، سمی‌لوپار و



تصویر ۱۰-۱۵. هولوپروزنسفالی آلوپار. A. تصویر عرضی مجسمه از جنینی مبتلا به هولوپروزنسفالی آلوپار که نشان‌دهنده تالاموس‌های متصل شده (*Th*) است که با بطن منفرد (*V*) احاطه شده است و پوششی (*M*) از قشر مغز آنرا احاطه کرده است. داس میانی وجود ندارد. B. در این نما از صورت، یک توده از بافت نرم - پروبوکسی (خرطوم) (پیکان)، از ناحیه پیشانی بیرون زده است.

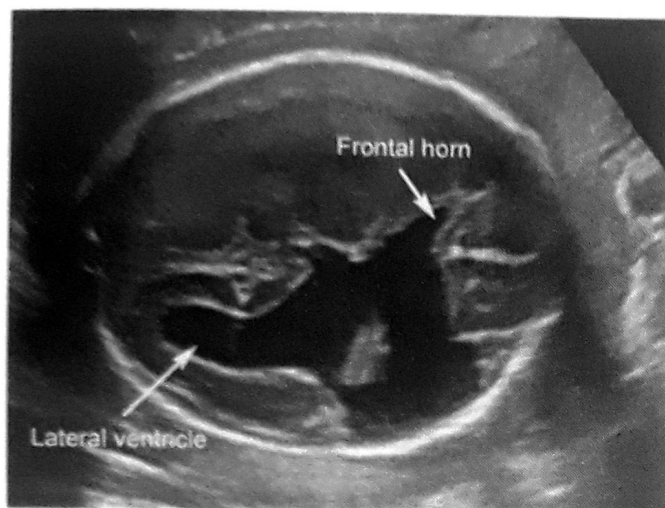
خصوص تریزومی ۱۳ وجود دارد (Solomon، ۲۰۱۰؛ Orioli، ۲۰۱۰) برعکس، $\frac{2}{3}$ موارد تریزومی ۱۳ هولوپروزنسفالی دارند. کاریوتیپ جنینی یا آنالیز ریز آرایه کروموزومی (CMA) وقتی این آنومالی شناخته می‌شود، باید انجام شود.

ناهنجاری دندی-واکر - آرژنزی ورمین. در حقیقت ناهنجاری حفره خلفی است که با آرژنزی ورمیس مخچه، بزرگی حفره خلفی و بالارفتن تنتوریوم (چادرینه) مشخص می‌شود. در سونوگرافی مشاهده می‌شود که مایع موجود در سیسترنای مگنا، به وضوح از طریق نقص موجود در ورمیس مخچه با بطن چهارم ارتباط دارد و نیمکره‌های مخچه واضحاً از هم جدا هستند (تصویر ۱۰-۱۶). شیوع این ناهنجاری در بدو تولد، ۱ مورد به ازای هر ۱۲۰۰۰ تولد است (Long، ۲۰۰۶). ناهنجاری‌های همراه و آنپلوئیدی در این موارد بسیار شایع است. این موارد شامل ونتریکولومگالی در ۳۰-۴۰٪ موارد و آنومالی‌های دیگر در ۵۰٪ موارد و آنپلوئیدی در ۴۰٪ موارد است (Long، ۲۰۰۶؛ Ecker، ۲۰۰۰). ناهنجاری دندی - واکر با شمار زیادی از سندرم‌های اسپورادیک و ژنتیک، عفونت‌های ویروسی مادرزادی و برخی ترانژن‌ها همراهی دارد. تمام موارد نامبرده، پیش‌آگهی را عمیقاً تحت تأثیر قرار می‌دهند. به این ترتیب، ارزیابی اولیه نشان‌دهنده

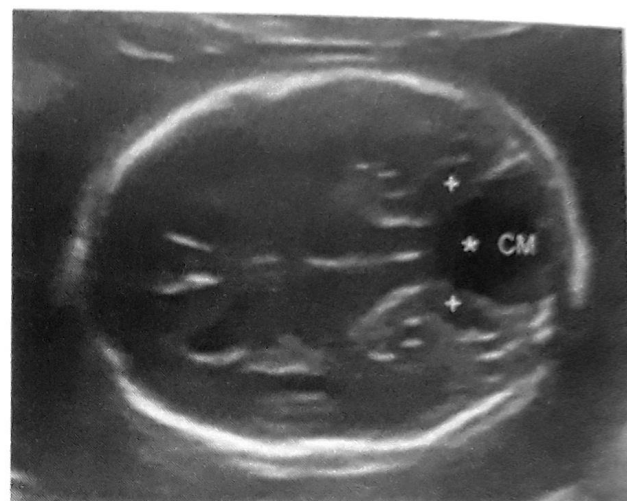
لوپار. در شدیدترین حالت (هولوپروزنسفالی آلوپار) یک بطن منفرد، با یا بدون پوشش کورتکس، تالاموس‌های به هم متصل شده را در بر می‌گیرد (تصویر ۱۰-۱۵). در هولوپروزنسفالی سمی لوپار، جداسازی پاریتال نیمکره‌ها اتفاق می‌افتد. هولوپروزنسفالی لوپار، با درجات مختلفی از به هم چسبیدگی ساختمان‌های فرونتال مشخص می‌شود. هولوپروزنسفالی لوپار زمانی باید در نظر گرفته شود که مشاهده‌ی یک حفره‌ی سپتوم پلاسیدوم نرمال ممکن نباشد.

تمایز به دو نیمکره‌ی مخ توسط مزانشیم پره‌کوردال القا می‌شود، که مسئول تمایز قسمت میانی صورت است. بنابراین هولوپروزنسفالی ممکن است با ناهنجاری‌های اوربیت، چشم‌ها (هیپوتلوریسم، سیکلویا یا میکروفتالمی)، لب‌ها (شکاف) یا بینی (اتموسفالی، سبوسفالی، یا عدم وجود بینی یا خرطوم) همراه باشد (تصویر ۱۰-۱۵).

شیوع پروزنسفالی در هنگام تولد ۱ در ۱۰/۰۰۰ تا ۱۵/۰۰۰ است. اگرچه این ناهنجاری در حدود ۱ در ۲۵۰ سقط زود هنگام دیده شده است. که نشان‌دهنده میزان بالای کشندگی این ناهنجاری در داخل رحم است (Yamada، ۲۰۰۴؛ Orioli، ۲۰۱۰). شکل آلوپار تشکیل‌دهنده ۴۰ تا ۷۵ درصد موارد است. و در حدود ۳۰-۴۰ درصد موارد ناهنجاری تعداد کروموزوم‌ها به



تصویر ۱۷-۱۰. شیزنسفالی. این تصویر عرضی از سر جنین نشاندهنده شکاف عریضی است که از بطن جانبی راست تا قشر کشیده شده است. به جدا بودن لبه‌های شکاف، این نقص *Open-lipped* نام دارد.



تصویر ۱۶-۱۰. مالفورماسیون دندی واکر. این تصویر عرضی محجه نشان‌دهنده آژنزی ورمیس مخچه است. نیمکره‌های مخچه‌ای (+) به وسیله یک تجمع مایع از هم جدا شده‌اند، که بطن چهارم (ستاره) را به سیسترنامگنا گشاده شده (CM) متصل می‌کند.

در عوض، پورنسفالی، فضای کیستیکی داخل مغز است که از ماده سفید پوشیده شده و ممکن است با سیستم بطنی ارتباط داشته باشد یا بدون ارتباط باشد. این عارضه معمولاً ضایعه‌ای تخریبی محسوب می‌شود و در زمینه ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی یا به مرگ منوکوریونی یک جنین در حاملگی دوقلوئی می‌تواند دچار خونریزی اینتراکرانیال شود (تصویر ۲۰-۴۵). MRI جنینی در صورت تشخیص هر کدام از این ناهنجاری‌های CNS باید مدنظر باشد.

تراتوم ساکروکوکسیژئال (SCT)

تومورهای ژرم سل یکی از شایع‌ترین تومورها در نوزادان هستند که شیوع هنگام تولد آنها حدود ۱ در ۲۸/۰۰۰ است (Swamy، ۲۰۰۸؛ Derik، ۲۰۰۶). عقیده بر این است که این‌ها از سلول‌های چندظرفیتی گره هانسن که جلوی کوکسیس قرار دارد، منشأ می‌گیرند. تراتوم ساکروکوکسیژئال ۴ نوع است (Altman، ۱۹۷۴).
 تیپ ۱، عمدتاً خارجی است و قسمت پره‌ساکرال کوچکی دارد.
 تیپ ۲، هم عمدتاً خارجی است، اما قسمت داخل لگنی قابل توجهی دارد، تیپ ۳ عمدتاً داخلی است، اما به شکم گسترش یافته است، تیپ ۴ کاملاً داخلی است و هیچ جز خارجی ندارد. از

بزرگی بطن‌هاست.

حتی زمانی که آژنزی ورمیس به ظاهر ناکامل و جزئی باشد (که آژنزی بخش تحتانی ورمیس یا نمونه‌ای از دندی-وکر نامیده می‌شود) و قسمت تحتانی ورمیس وجود ندارد نیز، نرخ بروز ناهنجاری‌های همراه بالا بوده و پیش‌آگهی اغلب بد است (Ecker، ۲۰۰۰؛ Long و همکاران، ۲۰۰۶).

شیزنسفالی و پورنسفالی

شیزنسفالی یک ناهنجاری نادر مغز است که به صورت شکافی در یک یا هر دو نیمکره مغزی می‌باشد که معمولاً شیار بی‌سیلین را درگیر می‌کند. شکاف از ماده خاکستری ناهموار پوشیده شده و رابط بین بطن‌ها می‌شود و از قشر تا سطح Pia کشیده می‌شود (تصویر ۱۷-۱۰). این ناهنجاری به دنبال حلال در مهاجرت عصبی رخ می‌دهد و همین منجر می‌شود تشخیص آن تا بعد از نیمه بارداری به تعویق بیفتد (۲۰۱۲، Howe). در این ناهنجاری حفره سپتوم پلاسدوم وجود ندارد که این سبب می‌شود بین شاخ‌های پیشانی ارتباط برقرار شود که در تصویر ۱۷-۱۰ مشخص است.



تصویر ۱۸-۱۰. تراکم ساکروکوکسیژنال. از نظر سونوگرافی این تومور به صورت یک توده توپر و/یا کیستیک، که از قسمت قدام ساکروم منشأ می‌گیرد دیده می‌شود و معمولاً هنگامی که رشد می‌کند به طرف پایین و خارج کشیده می‌شود. در این تصویر یک توده ۷×۶cm هموژن و توپر در زیر ساکرومی که به نظر نرمال می‌رسد مشاهده می‌شود. هم‌چنین تومور یک قسمت داخلی است.



تصویر ۱۹-۱۰. خط وسط صورت. این نما نشان‌دهنده کامل بودن لب فوقانی است.

مناسب است.

سکانس تحلیل دمی - آژنزی ساکرال

این آنومالی نادر، با عدم وجود ستون فقرات در قسمت ساکروم و گاهی بخشی از ناحیه کمری ستون فقرات مشخص می‌شود. این عارضه در حاملگی‌هایی که از قبل دیابت داشته‌اند، ۲۵ برابر شایع‌تر است (Garne, ۲۰۱۲). یافته‌های سونوگرافیک، شامل این موارد است: یک ستون فقرات که به طور غیرطبیعی کوتاه است، عدم وجود انحنای طبیعی لومبوساکرال، و تمام شدن ستون فقرات به طور ناگهانی بالاتر از بال‌های ایلیاک. از آنجایی که ساکروم بین بال‌های ایلیاک وجود ندارد، آنها به طور غیرطبیعی به هم نزدیکند و نمای شبیه «سپر» پیدا می‌کنند. ممکن است اندام‌های تحتانی در وضعیت غیرطبیعی قرار بگیرند و بافت نرم به اندازه کافی رشد نکند. تحلیل دمی باید از سیرنوملیا^۱ افتراق داده شود (سیرنوملیا یک ناهنجاری نادر است که با یک اندام تحتانی منفرد حاصل از اتصال دو اندام تحتانی در خط وسط مشخص می‌شود).

نظر بافت‌شناسی، تومور می‌تواند بالغ، نابالغ یا بدخیم باشد. از نظر سونوگرافی SCT به صورت یک توده‌ی توپر و یا کیستیک دیده می‌شود، که از قسمت قدامی ساکروم منشأ می‌گیرد و به سمت پایین و خارج رشد می‌کند (تصویر ۱۸-۱۰). بخش توپر اغلب اکوژنیسته متغیر دارد، به نظر نامنظم می‌رسد و ممکن است با پیشرفت حاملگی سریعاً رشد کند. قسمت‌های داخل لگنی، برای مشاهده دشوارتر هستند و MRI جنین باید در نظر گرفته شود. هیدرآمنیوس شایع است و هیدروپس ممکن است به علت نارسایی قلبی با برون‌ده بالایی ایجاد شود که می‌تواند به علت عروق زیاد تومور یا خونریزی به داخل تومور و انمی حاصله باشد. علاوه بر آنچه که در این فصل ذکر شده، هیدروپس به صورت کامل‌تر در فصل ۱۵ توضیح داده شده است. جنین‌هایی که تومورهایی بزرگ‌تر از ۵cm دارند، اغلب نیازمند زایمان سزارین هستند و ممکن است هیستروتومی کلاسیک لازم شود (Gucciario, ۲۰۱۱). همانطور که در تصویر ۳-۱۶ نشان داده شده است، جراحی جنین برای بعضی موارد SCT



تصویر ۲۰-۱۰. نیم رخ جنینی. A. این تصویر نشان دهنده یک نیم رخ طبیعی است. B. این جنین Micrognathia شدید دارد که باعث ایجاد یک چانه عقب رفته شده است.

■ صورت و گردن

لبها و بینی نرمال جنینی در تصویر ۱۹-۱۰ نشان داده شده است. نیم رخ جنینی نیازمند معاینه‌ی استاندارد است، اگرچه ممکن است در موارد تشخیص *Micrognathia* (کوچک بود غیرطبیعی فک) کمک کننده باشد. (تصویر ۲۰-۱۰). در ارزیابی هیدرآمنیوس باید *Micrognathia* در نظر گرفته شود (فصل ۱۱). استفاده از درمان خارج رحمی در حین حاملگی^۱ (EXIT) برای موارد شدید *Micrognathia* در فصل ۱۶ بحث شده است.

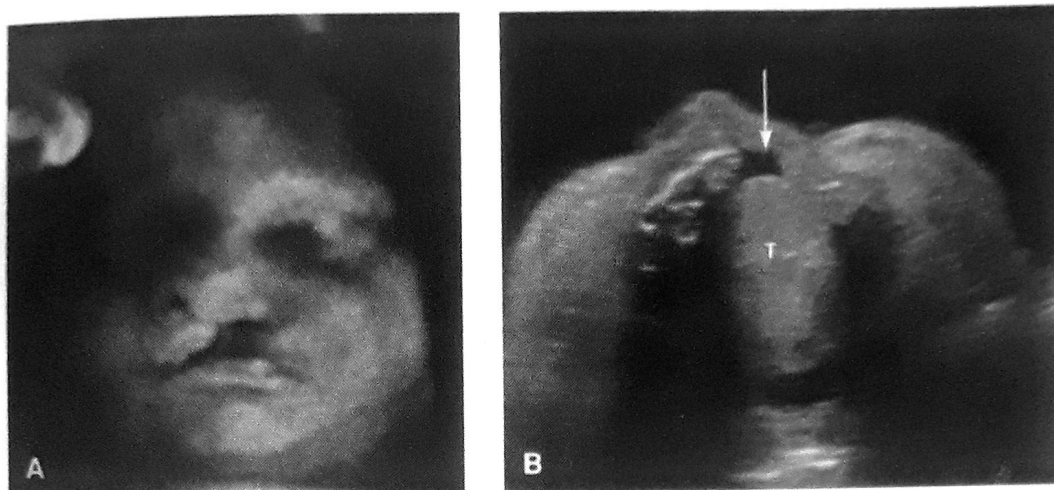
شکاف های صورت

سه نوع اصلی شکاف وجود دارد. نوع اول شکاف لب و کام است که همیشه شامل لب می شود، ممکن است کام سخت را هم درگیر کند، ممکن است یک طرفه یا دوطرفه باشد و شیوع هنگام تولد ۱ در ۱۰۰۰ دارد. (Dolk، ۲۰۱۰؛ Cragan، ۲۰۰۹). در صورت ایزوله بودن توارث مولتی فاکتوریال است و ریسک رخ دادن مجدد در صورت ابتلای فرزند قبلی، ۳ تا ۵ درصد است. اگر شکاف در لب فوقانی دیده شود، یک تصویر عرضی از مقطع تیغه‌ی آلوئولار ممکن است در نشان دادن درگیری کام اولیه کمک کننده باشد (تصویر ۲۱-۱۰).

در یک مطالعه موردی روی حاملگی های کم خطر، از طریق سونوگرافی فقط نیمی از موارد شکاف لب تشخیص داده شد

(Maarse، ۲۰۱۰). تقریباً حدود ۴۰٪ مواردی که در زمان پره‌ناتال تشخیص داده شدند، همراهی با آنومالی‌ها یا سندرم‌های دیگر داشتند و آنوپلوئیدی شایع است (Offerdal، ۲۰۰۸؛ Maarse، ۲۰۱۱). میزان آنومالی همراه در موارد نقایص دوطرفه که کام را درگیر می‌کند، بیشتر است. با استفاده از داده‌های نقایص مادرزادی ایالت یوتا، Walker و همکارانش (۲۰۰۱) دریافتند که در ۱٪ موارد شکاف لب به تنهایی، آنوپلوئیدی وجود دارد. در موارد شکاف لب و کام یک طرفه این میزان ۵٪ و در موارد شکاف کام و لب دوطرفه، این میزان ۱۳٪ است. بنابراین منطقی است که در صورت یافتن شکاف درخواست آنالیز ریزآرایه کروموزومی (CMA) جنین شود.

نوع دوم، شکاف ایزوله کام است. این مورد از زبان کوچک شروع می‌شود و ممکن است کام نرم و گاهی کام سخت را درگیر کند، اما لب را درگیر نمی‌کند. شیوع در هنگام تولد حدود ۱ در ۲۰۰۰ است (Dolk، ۲۰۱۰). تشخیص شکاف کام ایزوله با سونوگرافی تخصصی دو بعدی و سه بعدی است (Wilhelm، ۲۰۱۰؛ Ramos، ۲۰۱۰). با این حال انتظار نمی‌رود در طی یک سونوگرافی استاندارد شناسایی شود (Maarse، ۲۰۱۱؛ Offerdal، ۲۰۰۸).



تصویر ۲۱-۱۰. شکاف لب / کام. A. جنین یک شکاف لب واضح یک طرفه دارد (سمت چپ). B. نمای عرضی کام در همان جنین نشان‌دهنده یک نقص در لبه‌ی آلوئولار است (پیکان). زبان (T) هم قابل مشاهده است.

و تریزومی ۱۸ می‌باشند (Malone, ۲۰۰۵; Kharrat, ۲۰۰۶). جنین‌های سه ماهه اول که به هیگروم سیستیک مبتلا هستند، ۵ برابر بیشتر از جنین‌های با افزایش ترانس لوسنسی گردنی، آنوپلوئید بودند. از مواردی که در نیمه دوم بارداری تشخیص داده می‌شوند، حدود ۷۵٪ موارد آنوپلوئید، ۴۵٪ (سندرم ترنر) هستند (Shulman, ۱۹۹۲; Johnson, ۱۹۹۳).

حتی در غیاب آنوپلوئیدی، هیگروم سیستیک، نشان‌دهنده خطر افزایش یافته برای ناهنجاری‌های همراه دیگری است، به خصوص ناهنجاری‌های قلبی که وابسته به میزان جریان خون هستند. این مواد شامل قلب چپ هیپوپلاستیک و کوآرکتاسیون آئورت است. هیگروم سیستیک ممکن است جزئی از یک سندرم ژنتیکی باشد. یک نمونه سندرم نونان است که بیماری اتوزومال غالب می‌باشد و مشخصات مشترکی با سندرم ترنر دارد. (شامل قد کوتاه، لنف ادم، کام با قوس زیاد، و معمولاً تنگی دریچه پولمونر).

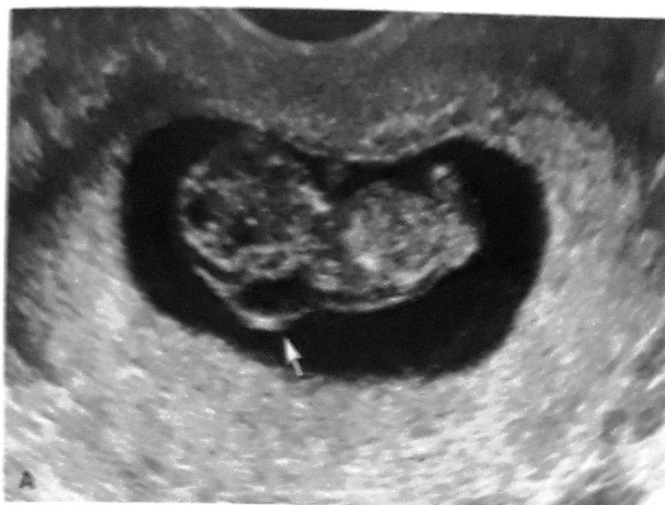
هیگروماهای سیستیک بزرگ معمولاً همراه با هیدرویس جنینی هستند، به ندرت از بین می‌روند، و پیش‌آگهی خوبی ندارند. هیگروم‌های کوچک ممکن است خودبه‌خود خوب شوند، نتایج اکوکاردیوگرافی و کاریوتایپ جنینی نرمال هستند و ممکن است پیش‌آگهی خوبی داشته باشند. احتمال تولد یک نوزاد زنده بدون ناهنجاری با کاریوتایپ نرمال به دنبال یافتن هیگروم

نوع سوم شکاف لب در قسمت میانی است، که با ناهنجاری‌های متعددی دیده می‌شود. این موارد شامل آرنزی کام اولیه، هیپوتلوریسم و هولوپروزنسفالی هستند. شکاف میانی می‌تواند همچنین همراه با هیپرتلوریسم و هیپرپلازی فروتونازال باشد که در گذشته سندرم شکاف میانی صورت نامیده می‌شد.

هیگروم سیستیک

این یک مالفورماسیون وریدی - لنفاوی است که در آن ساک‌های پر شده از مایع به پشت گردن کشیده می‌شوند (تصویر ۲۲-۱۰). هیگروم سیستیک ممکن است در سه ماهه اول بارداری تشخیص داده شود و تنوع اندازه زیادی دارد. بر این باوریم که این ناهنجاری وقتی شکل می‌گیرد که لنف سر نمی‌تواند به ورید ژوگولار تخلیه شود و به جایش در ساک‌های لنفاویک ژوگولار تجمع می‌یابد. شیوع هنگام تولد آنها حدود ۱ در ۵۰۰۰ است، ولی با توجه به میزان بالای کشندگی داخل رحمی، بروز آن در سه ماهه اول به ۱ در ۳۰۰ مورد می‌رسد (Malone, ۲۰۰۵).

تا ۷۰٪ موارد هیگروم سیستیک با آنوپلوئیدی همراه هستند. وقتی هیگروم سیستیک در سه ماهه اول بارداری تشخیص داده شود، شایع‌ترین آنوپلوئیدی تریزومی ۲۱ است و بعد از آن ۴۵٪



تصویر ۲۲-۱۰. هیگروم سیستیک. A. این جنین ۹ هفته‌ای با هیگروم سیستیک (بیکان) بعداً مشخص شد که به سندرم نونان متلاست. B. هیگروم بزرگ با سینوم‌های متعدد (سر بیکان‌ها) در جنین مبتلا به هیدرویس در هفته ۱۵.

حدود ۱ در ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ مورد تولد است (Dolk, ۲۰۱۰؛ Cragan, ۲۰۰۹). ناهنجاری‌های همراه و آنیولوتیدی در ۴۰٪ موارد وجود دارد (Stege, ۲۰۰۳؛ Gallot, ۲۰۰۷). در موارد مشکوک به CDH سونوگرافی هدفمند و اکوکاردیوگرافی جنین باید انجام شود و انجام آنالیز ریزآرایه کروموزومی (CMA) توصیه شود. در مطالعات جمعیتی، حضور ناهنجاری‌های همزمان، میزان زنده ماندن نوزادان با هرنی دیافراگم را از ۵۰ درصد به ۲۰ درصد کاهش می‌دهد (Gallot, ۲۰۰۷؛ Colvin, ۲۰۰۵). در غیاب ناهنجاری‌های همراه، علت اصلی مرگومیر نوزادی، هیپوپلازی ریه و افزایش فشارخون ریوی است.

از نظر سونوگرافی، شایع‌ترین یافته همراه با CDH سمت چپ، قرارگرفتن قلب در وسط یا در همی‌توراکس راست است. به این ترتیب محور قلب به سمت خط وسط می‌شود (تصویر ۲۳-۱۰). یافته‌های همراه شامل حباب معده یا پرستالتیسم روده در داخل قفسه سینه و حضور یک توده‌ی گوشتی شکل (کبد) که به طور قدامی در همی‌توراکس چپ قرار گرفته است، می‌باشند. بیرون‌زدگی کبد، حداقل در ۵۰٪ موارد وجود دارد و در صورت وجود باعث کاهش ۳۰ درصدی شانس زنده ماندن می‌شود (Mullaserry, ۲۰۱۰). با نقایص بزرگ، اختلال در بلع و شیفت مدیاستن می‌تواند به ترتیب باعث هیدرامنیوس و به دنبال آن هیدرویس شود.

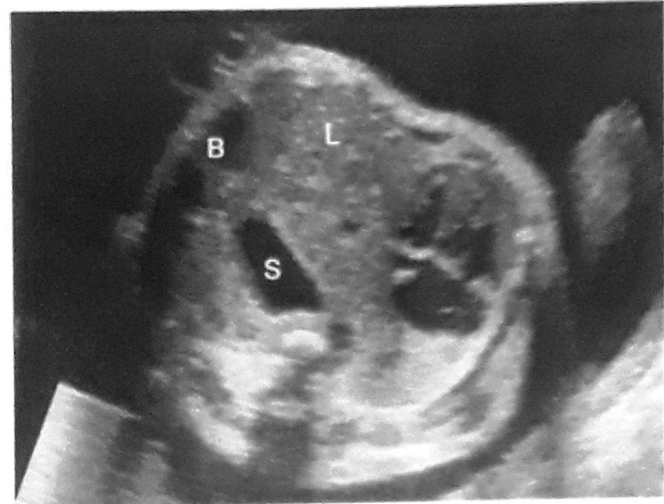
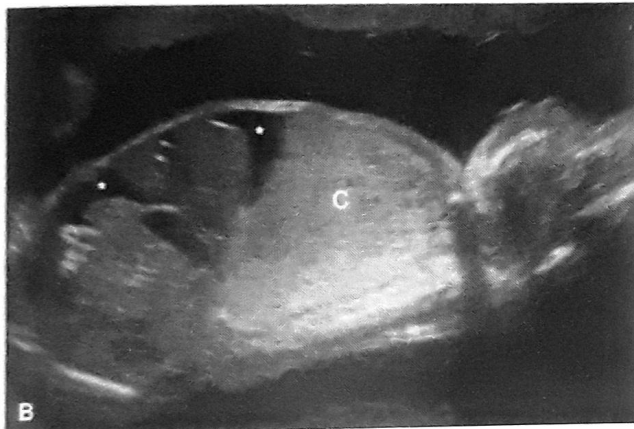
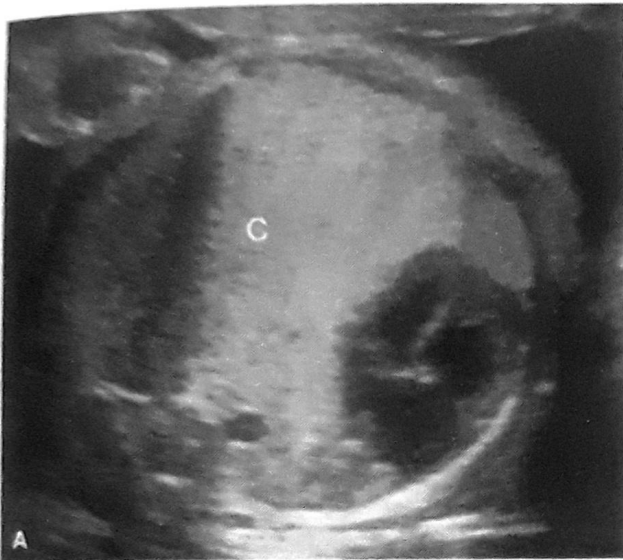
سیستیک در سه ماهه اول، حدوداً ۱ در ۶ است (Kharrat, ۲۰۰۶؛ Malone, ۲۰۰۵).

■ قفسه سینه

ریه‌ها به صورت ساختمان‌های یکنواختی که قلب را احاطه می‌کند، دیده می‌شوند. در نمای چهار حفره‌ای از قفسه سینه، ریه‌ها حدود $\frac{2}{3}$ از این ناحیه را اشغال می‌کنند. و $\frac{1}{3}$ بقیه را قلب اشغال می‌کند. محیط قفسه سینه در خارج خط پوست در نمای عرضی در سطح نمای چهار حفره‌ای اندازه‌گیری می‌شود. در موارد شک به هیپوپلازی ریه ثانویه به قفسه سینه کوچک، مانند موارد شدید دیس‌پلازی اسکلتی مقایسه با جداول مرجع ممکن است کمک‌کننده باشد (پوست). انواع ناهنجاری‌ها را می‌توان در سونوگرافی به صورت ضایعات فضاگیر کیستیک یا توپر یا افیوژن پوشاننده قلب یا ریه (ها) مشاهده کرد. درمان جنینی این ضایعات، در فصل ۱۶ ذکر شده است.

هرنی دیافراگماتیک مادرزادی

این یک نقص در دیافراگم است که از آن احشا شکمی به داخل قفسه سینه هرنیه می‌شوند. در ۷۵٪ موارد در سمت چپ قرار دارد. در ۲۰٪ موارد در سمت راست و در ۵٪ موارد دوطرفه است (Gallot, ۲۰۰۷). شیوع هرنی دیافراگماتیک مادرزادی (CDH)



تصویر ۲۳-۱۰. هرنی دیافراگماتیک مادرزادی. در این نمای عرضی قفسه سینه، قلب به سمت راست قفسه سینه به وسیله هرنی دیافراگماتیک سمت چپ حاوی معده (S)، کبد (L) و روده (B) رانده شده است.

تصویر ۲۴-۱۰. نمای عرضی (A) و سائیتال (B) از یک جنین ۲۶ هفته با یک ناهنجاری آدنوماتوئید سیستیک مادرزادی میکروکیستیک در سمت چپ. (CCAM). توده (C). قفسه سینه را پر کرده است و قلب را به سمت راست قفسه سینه رانده است و آسیت ایجاد شده است (ستاره‌ها). خوشبختانه، توده به رشدش ادامه نداد و آسیت برطرف شد و نوزاد در زمان ترم به دنیا آمد و بعد از برداشتن توده، سالم ماند.

است که ممکن است توپر و اکوژن به نظر برسد و یا چند کیست با اندازه‌های مختلف درون آن دیده شود (تصویر ۲۴-۱۰). معمولاً یک لوب را درگیر می‌کند و خون‌رسانی آن از طریق شریان ریوی تأمین می‌شود و خون وریدی به وریدهای ریوی تخلیه می‌شود. ضایعات با کیست‌های مساوی یا بزرگتر از ۵mm

تلاش برای کاهش میزان مرگ و میر نوزادی و نیاز به بر اکسیژناسیون غشایی برون پیکری (ECMO)^۱ شاخص‌های زیر متمرکز شده است: نسبت ریه به سر (در سونوگرافی)، اندازه‌گیری حجم ریه با MI و میزان هرنیاسیون کبد (Jan، ۲۰۱۲؛ Worley، ۲۰۰۹؛ Oluyomi-Obi، ۲۰۱۶). این موارد و درمان CDH جنینی در فصل ۱۶ آمده است.

مالفورماسیون آدنوماتوئید سیستیک مادرزادی

این ناهنجاری نشان‌دهنده رشد هامارتومی برونشبول‌های انتهایی است که با درخت تراکئوبرونشال در ارتباط است. این ناهنجاری CPAM هم نامیده می‌شود (Congenital pulmonary airway malformation) چرا که همه آنها هیستوپاتولوژی سیستیک یا آدنوماتوئید ندارند (Azizkhan، ۲۰۰۸؛ Stocker، ۲۰۰۲ و ۱۹۷۷). شیوع آن حدود ۱ در ۶۰۰۰ تا ۸۰۰۰ تولد تخمین زده می‌شود و به نظر می‌رسد با پیشرفت تکنیک‌های سونوگرافی برای یافتن موارد خفیف‌تر این ناهنجاری، شیوع آن در حال افزایش باشد (Duncombe، ۲۰۰۲؛ Burge، ۲۰۱۰).

از نظر سونوگرافی، ناهنجاری آدنوماتوئید سیستیک مادرزادی (CCAM) یک توده توراسیک با حدود کاملاً مشخص

هیدروپس، شود (تصویر ۲۵C-۱۰). شانت افیوژنی توراکوآمنیونی درمانی در فصل ۱۶ توضیح داده شده است. هیدروپس همچنین می‌تواند حاصل شیفت مدیاستن یا نارسایی قلبی با برون‌ده بالا، به علت شانت چپ به راست ایجاد شده توسط توده باشد. در غیاب افیوژن پلور، میزان بقا از ۹۵٪ بیشتر است و در ۴۰٪ موارد در دوره پره‌ناتال به طور کامل برطرف می‌شود (Cavoretto, ۲۰۰۸).

سکانس انسداد مادرزادی راه هوایی فوقانی (CHAOS)
این ناهنجاری نادر حاصل آترزی تراشه یا حنجره است. مسیر خروجی طبیعی مایع درون ریه‌ها بسته شده است و درخت تراکئوبرونشیل و ریه‌ها به شدت متسع می‌شوند. از نظر سونوگرافی ریه‌ها روشن و اکوژن هستند و برونش‌ها متسع شده‌اند. صاف شدن و حتی وارونه وارونه شدن دیافراگم شایع است، و قلب تحت فشار است (تصویر ۲۶-۱۰). بازگشت وریدی مختل شده است و ممکن است آسیب ایجاد شود که معمولاً پس از آن هیدروپس رخ می‌دهد. در یک مطالعه مروری از ۱۸ مورد، ناهنجاری‌های همراه در بیشتر از ۵۰ درصد موارد شناسایی شد (Sanford, ۲۰۱۲). سکانس انسداد مادرزادی راه هوایی فوقانی (CHAOS) تظاهراتی از بیماری اتوزوم مغلوب سندرم Fraser است و با سندرم حذف کروموزومی 22q11.2 مرتبط می‌باشد. در بعضی از موارد، سوراخ شدن خودبخودی راه هوایی مسدود می‌تواند سبب بهبود بالقوه پروگنوز بیماری گردد. روش EXIT پیامد بالینی بیماری را در موارد انتخابی به میزان قابل ملاحظه بهبود داده است (فصل ۱۶).

قلب

ناهنجاری‌های قلبی، شایع‌ترین گروه ناهنجاری‌های مادرزادی هستند و میزان بروز آنها حدود ۸ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است (Cragan, ۲۰۰۹). حدود ۹۰٪ از نقایص قلبی، چندعاملی یا چندژنی هستند؛ حدود ۱ تا ۲ درصد دیگر از آنها، ناشی از اختلالات تک‌ژنی یا سندرم‌های حذف ژنی می‌باشند؛ و تقریباً ۱ تا ۲٪ از این نقایص در اثر تماس با تراتوژن‌هایی مانند ایزوترتینوئین و هیدانتوئین و یا دیابت مادر ایجاد می‌شوند. براساس داده‌های ثبت شده جمعیتی حدود ۱ در هر ۸ تولد زنده یا مرده، که ناهنجاری مادرزادی قلب دارند، یک ناهنجاری کروموزومی دیده می‌شود (Hartman, ۲۰۱۱؛ Dolk, ۲۰۱۰). شایع‌ترین ناهنجاری کروموزومی که در آنها یافت می‌شود،

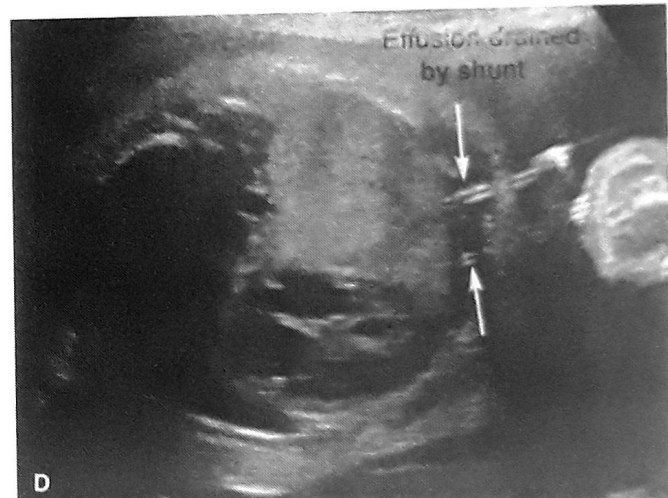
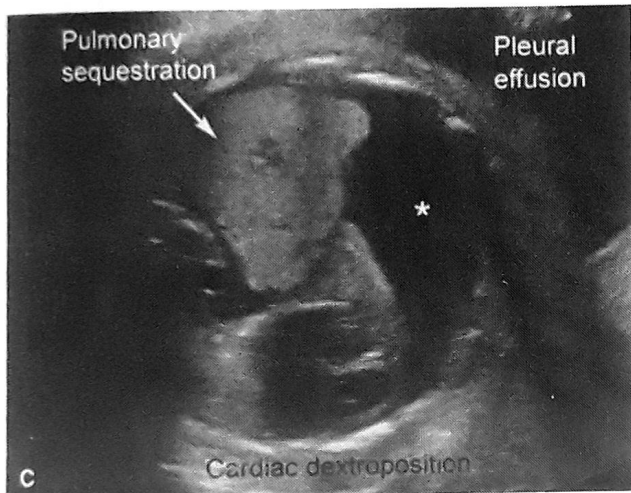
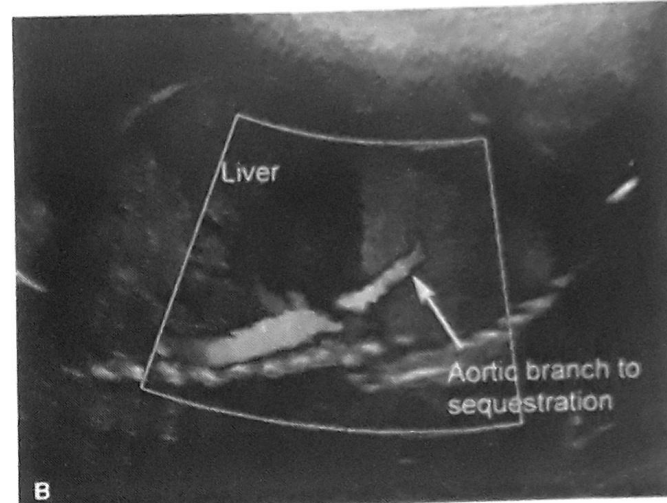
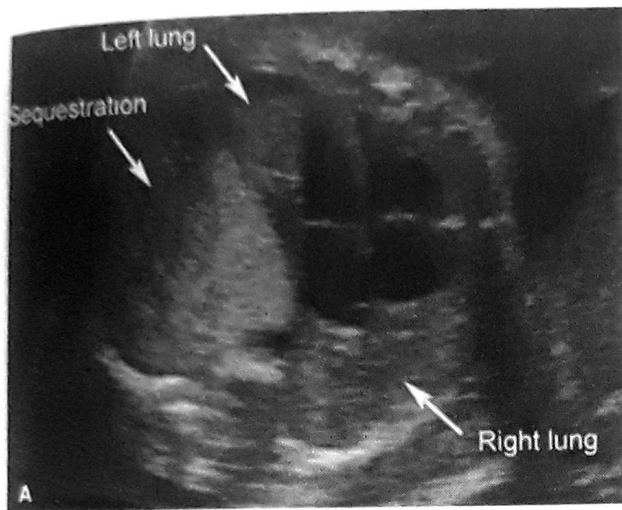
میکروکیستیک و با کیست‌های کوچک‌تر از ۵mm میکروکیستیک نامیده می‌شوند (Adzick, ۱۹۸۵).

در مطالعه ۶۴۵ مورد CCAM بدون هیدروپس، میزان کلی بقا بیش از ۹۵٪ بود، و در ۳۰٪ موارد نشان داده شده که در دوران پره‌ناتال از بین می‌روند. در ۵٪ موارد هیدروپس مشاهده شد که معمولاً با ضایعه بزرگ و شیفت مدیاستن همراه بود و پیش‌آگهی آن بد بود (Cavoretto, ۲۰۰۸). CCAMها اغلب با پیشرفت بارداری کمتر مشخص می‌شوند اما، یک زیرگروه از CCAM بین هفته ۱۸ تا ۲۶ حاملگی یک رشد سریع از خود نشان می‌دهند، درمان با کورتیکواستروئید برای جلوگیری از رشد ضایعات بزرگ میکروکیستیک و تخفیف هیدروپس به کار رفته است (Peranteau, ۲۰۱۶؛ Curran, ۲۰۱۰). اگر یک کیست بزرگ غالب وجود داشته باشد، تعبیه شانت توراکوآمنیوتیک می‌تواند در بهبود هیدروپس کمک‌کننده باشد. درمان جنین مبتلا به CCAM در فصل ۱۶ آمده است.

جداشدگی ریوی

که همچنین جداشدگی برونکوپولمونری نامیده می‌شود، این ناهنجاری یک جوانه فرعی ریه است که از درخت تراکئوبرونشیل جدا شده و یک توده غیر عملکردی از بافت ریه می‌باشد. اکثر مواردی که پره‌ناتال تشخیص داده می‌شوند، اکسترالوبار هستند به این معنی که در پلور خودشان قرار گرفته‌اند. به طور کلی، اگرچه اکثر جداشدگی‌های یافت شده در دوران بزرگسالی ایترالوبار هستند (درون پلورلوب دیگر قرار دارند) جداشدگی اکسترالوبار پولمونری (ELS) به طور قابل توجهی از CCAM کمتر شایع در نظر گرفته می‌شود و شیوع دقیق آن گزارش نشده است. ضایعات اکثراً در سمت چپ قرار دارند و اغلب اوقات لوب تحتانی چپ را درگیر می‌کنند. حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد زیر دیافراگم قرار گرفته‌اند و همراهی با ناهنجاری‌های دیگر در ۱۰٪ موارد گزارش شده است (Yildirim, ۲۰۰۸).

از نظر سونوگرافی، جداشدگی ریوی به صورت یک توده‌ی هموزن و اکوژن در قفسه سینه دیده می‌شود (تصویر ۲۵A-۱۰). بنابراین ممکن است با CCAM میکروکیستیک اشتباه شود. تأمین خون آن بیشتر از گردش خون سیستمیک (انورت) است تا شریان‌های ریوی (تصویر ۲۵B-۱۰). در ۵٪ تا ۱۰٪ موارد، یک پلورال افیوژن بزرگ در همان طرف رخ می‌دهد که در صورت عدم درمان می‌تواند باعث هایپوپلازی ریه جنین و یا

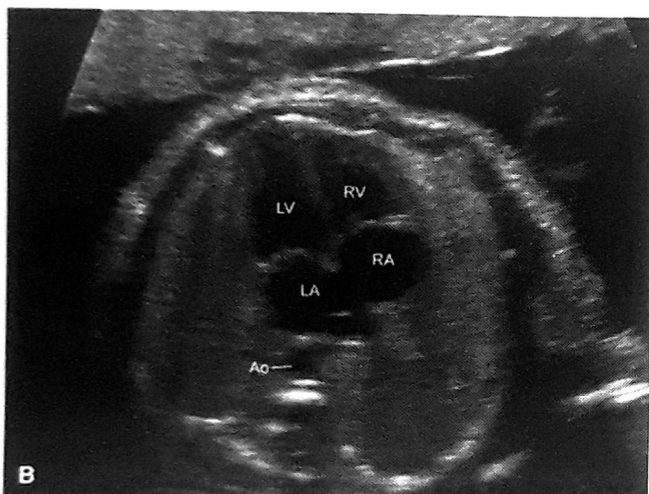
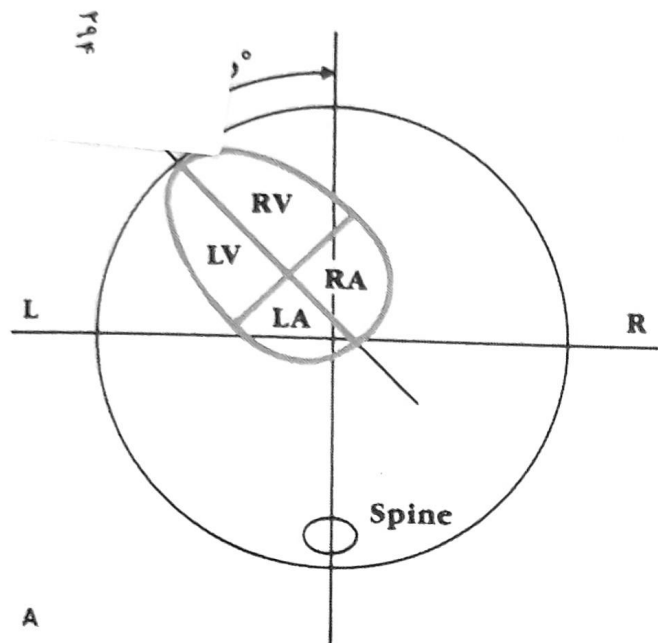


تصویر ۲۵-۱۰. جداشدگی ریوی. A. این تصویر عرضی در سطح نمای ۴ حفره‌ای قلب، جداشدگی ریوی را نشان می‌دهد که لوب تحتانی چپ را در یک جنین ۲۵ هفته درگیر کرده است. اثر توده‌ای منجر به انحراف قلب به راست و سمت راست قفسه سینه شده است. B. تصویر ساژیتال جداشدگی ریوی را نشان می‌دهد که با شاخه‌ای از آئورت شکمی خون‌رسانی شده است. C. تا ۳ هفته آینده، افیوژن پلورال یک طرفه بزرگی ایجاد می‌شود (ستاره) که منجر به تغییر مدیاستن و انحراف قلب به سمت راست و دورترین نقطه سمت راست قفسه سینه می‌شود. D. به دنبال قرارگیری شانت Pigtail دوبل در دیواره قفسه سینه و داخل افیوژن، افیوژن تخلیه شده و ریه به میزان قابل ملاحظه‌ای مجدداً متسع می‌شود. پیکان‌ها به پیچ‌خوردگی شانت Pigtail اشاره می‌کند.

سه ماهه دوم حدود ۴۰٪ از ناهنجاری‌های ماژور قلبی را قبل از هفته ۲۲ کشف کرد و این میزان با سونوگرافی تخصصی به ۸۰٪ رسید (Trivedi, ۲۰۱۲; Romosan, ۲۰۰۹). شواهدی وجود دارد که یافتن آنومالی‌های قلبی در زمان پره‌ناتال ممکن است میزان بقای نوزادان را افزایش دهد. این به خصوص در مورد ناهنجاری‌های وابسته مجرا است که احتیاج به تزریق پروستاگلاندین بعد از تولد برای باز نگه‌داشتن مجرای شریانی دارد (Tworetzky, ۲۰۰۱; Mahle, ۲۰۰۱; Franklin, ۲۰۰۲).

تریزومی ۲۱ است. این مورد بیش از نیمی از موارد را تشکیل می‌دهد و پس از آن تریزومی ۱۸، تریزومی ۱۳ و مونوزومی X قرار دارند (Hartman, ۲۰۱۱). حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد جنین‌های انوپلوئید ناهنجاری‌های خارج قلبی دارند. آنالیز ریزآرایه‌های کروموزومی در مواردی که نقایص قلبی وجود دارند، باید انجام شود.

به طور سنتی، یافتن ناهنجاری‌های قلبی چالش‌زاتر از یافتن ناهنجاری‌های ارگان سیستم‌های دیگر است. سونوگرافی روتین



تصویر ۲۷-۱۰. نمای چهار حفره‌ای. A. نمودار نشان‌دهنده نحوه اندازه‌گیری محور قلب با استفاده از نمای چهار حفره‌ای قلب جنین است. B. نمای چهار حفره‌ای سونوگرافیک از یک جنین ۲۲ هفته، نشان‌دهنده تقارن نرمال دهلیزها و بطن‌ها، موقعیت طبیعی دریچه‌های میترال و تریکوسپید، ورود وریدهای ریوی به دهلیز چپ و آئورت نزولی (Ao). L=چپ، LA=دهلیز چپ، LV=بطن چپ، R=راست، RA=دهلیز راست، RV=بطن راست.

(Shipp, ۱۹۹۵).

نمای دستگاه خروجی بطن چپ تصویری عرضی است که درست از بالای دیافراگم گرفته شده و نشان می‌دهد که آئورت صعودی کاملاً از بطن چپ منشأ می‌گیرد. دیواره بین بطنی در ادامه دیواره قدامی آئورت قرار دارد و دریچه میترال در ادامه دیواره خلفی آئورت است (تصویر ۲۸B-۱۰ را ببینید). نقائص



تصویر ۲۶-۱۰. سکانس انسداد راه هوایی فوقانی مادرزادی (CHAOS). ریه‌ها روشن و اکوژن دیده می‌شوند و یکی از آنها با «L» علامت‌گذاری شده است. برونش‌ها که یکی از آنها با پیکان نشان داده شده است، دیلاته و پر از مایع هستند. مسطح یا حتی برعکس شدن دیافراگم و آسیت شایع است (ستاره‌ها).

معاینه پایه‌ای قلب

بررسی آناتومیک پایه برای قلب، شامل ارزیابی نمای چهارحفره‌ای، سرعت و ریتم ضربان قلب و در صورت امکان، ارزیابی مجاری خروجی بطن چپ و راست است (تصویر ۲۷-۱۰ و C-۲۸A-۱۰). ارزیابی مسیرهای خروجی بطن‌ها ممکن است در یافتن ناهنجاری‌هایی که در نمای ۴ حفره‌ای دیده نمی‌شوند، کمک‌کننده باشد. این موارد شامل تترالوژی فالوت، جابه‌جایی عروق بزرگ و تنه‌ی شریانی مشترک هستند.

نمای چهار حفره‌ای تصویری عرضی از قفسه سینه جنین است که در سطحی بلافاصله بالای دیافراگم می‌باشد. در این نما می‌توان خصوصیات زیر را بررسی کرد: اندازه قلب، وضعیت قلب و محور آن در قفسه سینه، دهلیزها و بطن‌ها، دیواره اولیه و محور آن در قفسه سینه، دیواره بین بطنی و سوراخ بیضی، دیواره بین بطنی و دریچه‌های دهلیزی - بطنی (تصویر ۲۷-۱۰). اندازه دو دهلیز و دو بطن بایستی به هم شبیه باشند و نوک قلب (apex) بایستی با بخش قدامی چپ دیواره قفسه سینه، زاویه‌ای ۴۵ درجه بسازد. ناهنجاری‌های محور قلب اغلب در زمینه ناهنجاری‌های ساختاری قلب ایجاد می‌شوند. که در بیش از ۱/۳ موارد رخ می‌دهد

دیواره بطنی و ناهنجاری‌های دستگاه خروجی اغلب در این نما قابل مشاهده هستند (تصویر ۲۹-۱۰).

نمای دستگاه خروجی بطن راست نشان می‌دهد که بطن راست به شریان ریوی می‌رسد (تصویر ۲۸C-۱۰). این دو نمای دستگاه خروجی بطن چپ و راست هر دو نشان‌دهنده جهت‌گیری عمود طبیعی آئورت و شریان ریوی و اندازه‌های قابل مقایسه این شریان‌های بزرگ هستند. ساختمان‌های قابل مشاهده در نمای دستگاه خروجی بطن راست شامل بطن راست و شریان ریوی اصلی است که متعاقباً به شریان‌های ریوی راست و چپ شاخه می‌دهد. این ساختمان‌ها در نمای محور کوتاه که در تصویر ۲۸E-۱۰ نشان داده شده نیز قابل مشاهده هستند.

اکوکاردیوگرافی جنینی

یک معاینه تخصصی ساختمان قلبی جنین و کارکرد آن است، که برای یافتن و مشخص کردن ناهنجاری به کار می‌رود. گایدلاین‌هایی برای انجام آن توسط سازمان سونوگرافی پزشکی آمریکا با همکاری ACOG و جامعه پزشکی مادر - جنین و جامعه اکوکاردیوگرافی آمریکا و کالج رادیولوژی آمریکا، تنظیم شده است. اندیکاسیون‌های اکوکاردیوگرافی شامل موارد زیر است: شک به ناهنجاری قلب جنین، ناهنجاری‌های خارج قلبی، ناهنجاری‌های کروموزومی، آریتمی جنینی، هیدروپس، افزایش ترانس‌لوسنسی گردن، حاملگی دوقلو تک‌کوریونی، داشتن فامیل درجه اول با سابقه بیماری قلبی مادرزادی، IVF، وجود آنتی‌بادی‌های anti-La و anti-Ro در مادر، در معرض داروهای شناخته شده با افزایش خطر نقایص قلبی قرارگرفتن، و بیماری‌های متابولیک مادر که با افزایش خطر نقایص قلبی همراه هستند مثل دیابت قبل از بارداری یا فنیل کتونوری (سازمان سونوگرافی پزشکی آمریکا، ۲۰۱۳a). جزئیات معاینه در جدول ۱۰-۹ و نمونه‌های ۹ تصویر سیاه و سفید لازم در تصویر ۲۸-۱۰ آمده است. مثال‌های برخی ناهنجاری‌های قلبی در زیر آمده است.

نقص سپتوم بین بطنی. این شایع‌ترین ناهنجاری مادرزادی قلبی است و در حدود ۱ در ۳۰۰ تولد رخ می‌دهد (Cragan، ۲۰۰۹؛ Dolk، ۲۰۱۰). حتی با دید مناسب، میزان تشخیص پره‌ناتال نقص سپتوم بین بطنی (VSD) پایین است. نقص ممکن است حتی در بخش عضلانی یا غشایی سپتوم بین بطنی

جدول ۹-۱۰. اجزای اکوکاردیوگرافی جنین

پارامترهای پایه‌ای تصویربرداری

ارزیابی دهلیزها

ارزیابی بطن‌ها

ارزیابی عروق بزرگ

موقعیت قلب و احشاء

محل اتصال دهلیز و بطن

محل اتصال بطن به شریان

نمای تصویربرداری، سیاه و سفید

نمای چهار حفره‌ای

خروجی بطن چپ

خروجی بطن راست

نمای نای و سه عروقی

نمای محور کوتاه از پایین (بطن‌ها)

نمای محور کوتاه از بالا (خروجی بطن‌ها)

قوس آئورت

قوس داکتال

وریدهای اجوف فوقانی و تحتانی

ارزیابی با داپلر رنگی

وریدهای سیستمیک (وریدهای اجوف و مجرای وریدی)^a

وریدهای ریوی

سوراخ بیضی

دریچه‌های دهلیزی - بطنی^a

دیواره‌های بین دهلیزی و بین بطنی

دریچه‌های ریوی و آئورت^a

مجرای شریانی

قوس آئورت

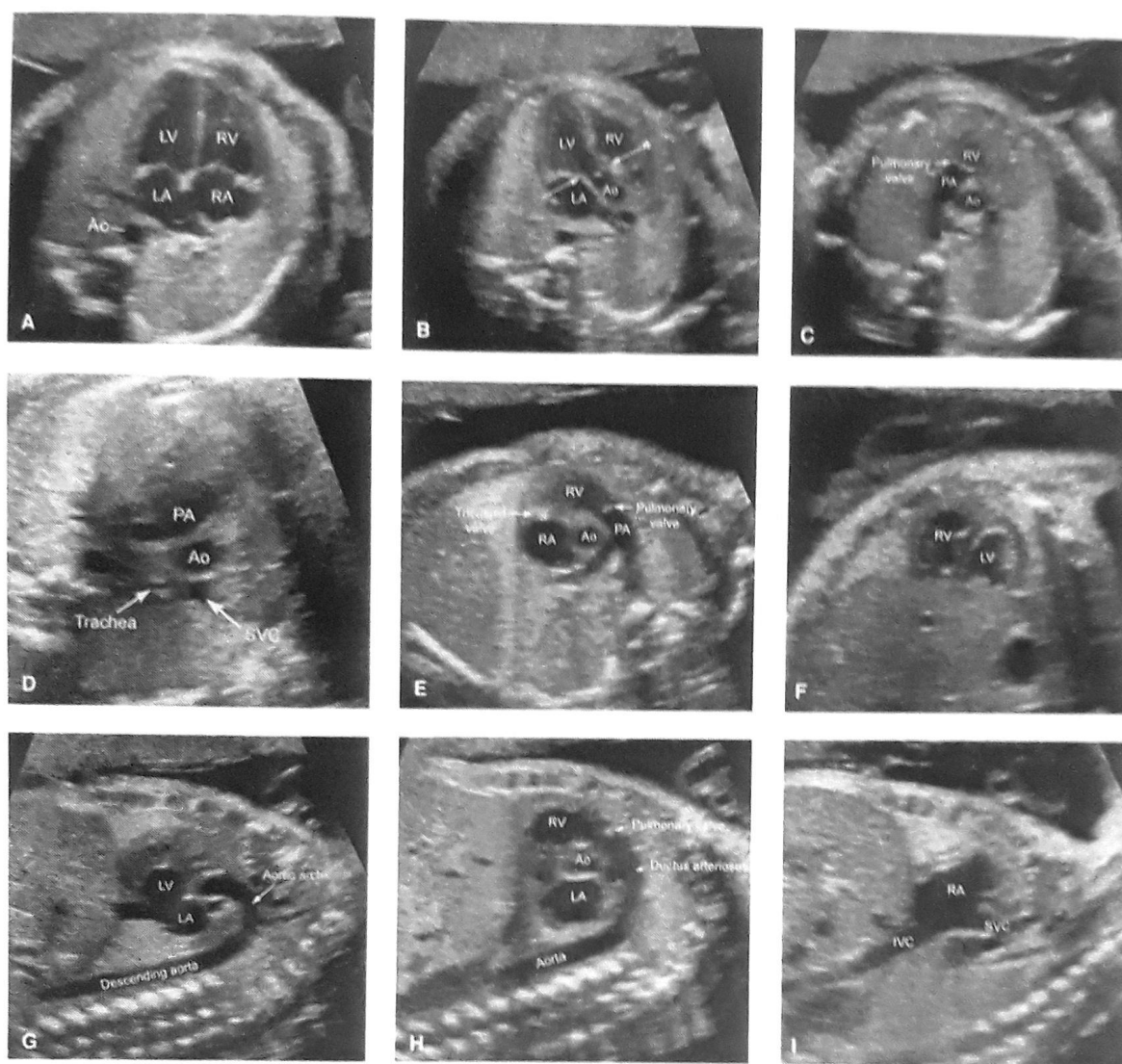
شریان و ورید نافی (اختیاری)^a

ارزیابی ریت و ریتم قلبی

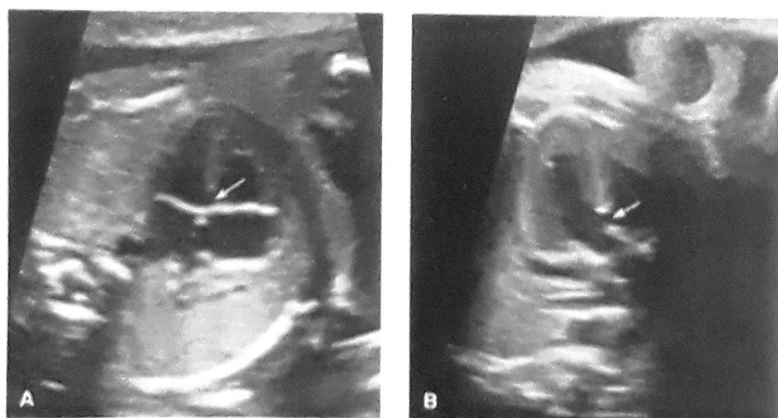
a: سونوگرافی داپلر با امواج پالسی برای کمک به ارزیابی این موارد باید استفاده شود.

بیومتری قلبی و ارزیابی کارکرد اختیاری هستند، اما در موارد شک به ناهنجاری‌های ساختمانی - عملکردی باید در نظر گرفته شوند.

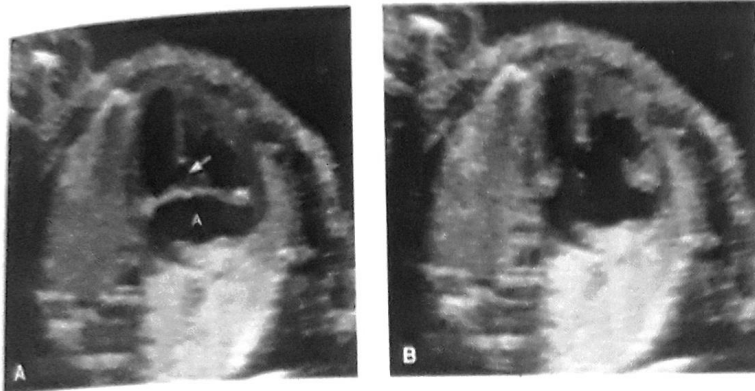
در نمای چهار حفره‌ای دیده شود، و کالر داپلر نشان‌دهنده وجود جریان از خلال این نقص باشد. تصویربرداری از خروجی بطن



تصویر ۲۸-۱۰. تصاویر سیاه و سفید از اکوگاردیوگرافی جنینی. A. نمای چهار حفره‌ای B. نمای خروجی بطن چپ. پیکان سفید نشان‌دهنده دریچه میترال است که به دیواره آئورت تبدیل می‌شود. پیکان ستاره‌دار دیواره بین بطنی را نشان می‌دهد که دیواره مقابل آئورت را می‌سازد. C. نمای خروجی بطن راست. D. نمای نای و عروق. E. نمای محور کوتاه از بالا (خروجی‌ها) F. نمای محور کوتاه از پایین (بطن‌ها). G. نمای قوس آئورت. H. نمای قوس داکتال. I. نمای ورید اجوف فوقانی و تحتانی. Ao = آئورت، IVC = ورید اجوف تحتانی، LV = بطن چپ، PA = شریان ریوی، RA = دهلیز راست، RV = بطن راست، SVC = ورید اجوف فوقانی.



تصویر ۲۹-۱۰. نقص دیواره بین بطنی. A. در این نمای چهار حفره‌ای از یک جنین ۲۲ هفته‌ای یک نقص (پیکان) در قسمت بالایی (مامبرانوس) سپتوم بین بطنی ۲۲ هفته‌ای یک نقص (پیکان) در قسمت بالایی (مامبرانوس) سپتوم بین بطنی دیده می‌شود. B. نمای خروجی بطن چپ در همان جنین نشان‌دهنده یک قطع شدگی (پیکان) در مسیر بین سپتوم بین بطنی و دیواره قدامی آئورت است.



تصویر ۳۰-۱۰. نقص بالشتک اندوکاردیال. A. در زمان سیستول بطن، لت خارجی دریچه میترال و تریکوسپید در خط وسط به هم می‌رسند. اما دریچه دهلیزی - بطنی غیرطبیعی است. یک دهلیز مشترک (A) دیده می‌شود و یک نقص قابل مشاهده (بیگان) در سپتوم بین بطنی قابل مشاهده است. B. در طی پرشدن دیاستولی، باز شدن دریچه‌های دهلیزی - بطنی به طور واضح‌تری عدم وجود لت‌های داخلی را نشان می‌دهد.

۴۰۰۰ تولد رخ می‌دهد (Dolk, ۲۰۱۰; Cragan, ۲۰۰۹). از نظر سونوگرافی، سمت چپ قلب ممکن است بسیار کوچک به نظر برسد و «پر شده باشد» آن قدر که بطن دیده نشود (تصویر ۳۱-۱۰). ممکن است هیچ ورودی و خروجی نداشته باشد و جریان در قوس آئورت برعکس شده باشد.

تترالوژی فالوت. این ناهنجاری در حدود ۱ در ۳۰۰۰ تولد رخ می‌دهد (Dolk; Nelson, ۲۰۱۶; Cragan, ۲۰۱۰; ۲۰۰۹). ۴ مشخصه اصلی دارد: نقص دیواره بین بطنی، آئورت Overriding، ناهنجاری دریچه پولمونر (معمولاً تنگی) و هایپرتروفی بطن راست (تصویر ۳۲-۱۰). دو مورد آخر قبل از تولد وجود ندارند. به علت محل قرارگیری نقص سپتوم بین‌بطنی، اغلب در نمای چهار حفره‌ای قابل مشاهده نیست و ممکن است نرمال به نظر برسد.

پیش‌آگهی پس از ترمیم بعد از تولد، عالی است، و بقای ۲۰ ساله، بیش از ۹۵٪ است (Knott-Craig, ۱۹۹۸). مواردی که آترزی پولمونر دارند، سیر بالینی پیچیده‌تر است. همچنین انواعی وجود دارد که دریچه پولمونر غایب است. جنین‌های مبتلا در خطر بالایی برای هیدروپس و تراکئومالاسی (به علت فشار شریان‌های بزرگ شده ریوی بر نای) هستند.

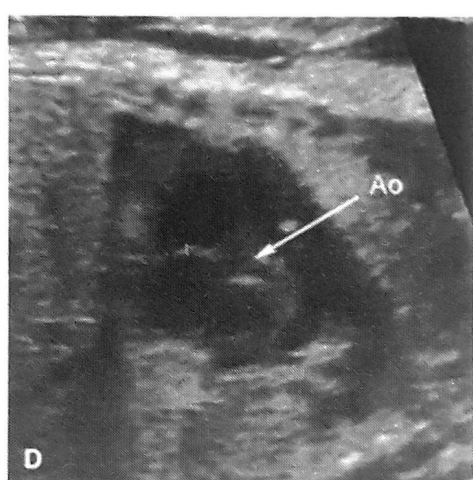
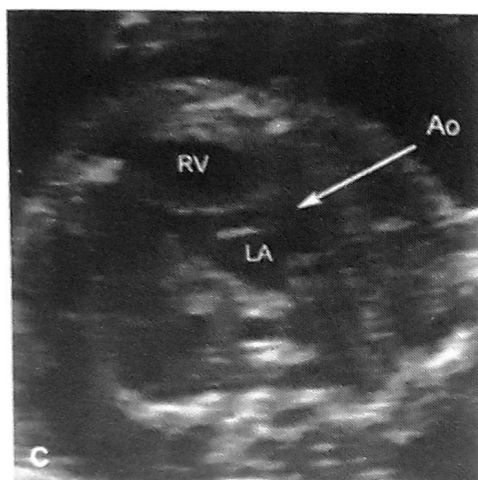
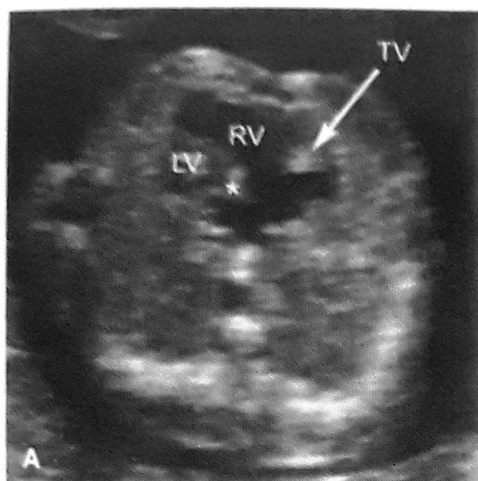
رابدومیوم قلبی. شایع‌ترین تومور قلبی است. نزدیک به ۵۰٪ موارد همراه با توبروس اسکروز است که یک بیماری اتوزومال غالب است و تظاهر چند ارگانی دارد و به علت جهش در ژن هامارتین (*TSC1*) و توبرین (*TSC2*) ایجاد می‌شود.

رابدومیوم قلبی به صورت توده‌های اکوژن با حدود مشخص است که معمولاً در بطن‌ها یا مسیرهای خروجی قرار می‌گیرد.

چپ ممکن است نشان‌دهنده قطع شدن سپتوم بین بطنی وقتی به دیواره آئورت تبدیل می‌شود، باشد (تصویر ۲۹-۱۰). VSD جنینی با سایر ناهنجاری‌های جنینی و آنوپلوئیدی همراهی دارد، و آنالیز ریزآرایه‌های کروموزومی باید پیشنهاد شود. گفته شده که بیش‌آگهی VSD منفرد خوب است و بیش از ۱/۳ از موارد VSD تشخیص داده شده در دوره پره‌ناتال در درون رحم بسته می‌شوند و ۱/۳ دیگر در طی سال اول پس از تولد بسته می‌شوند (Paladini, ۲۰۰۲; Axt-Flidner, ۲۰۰۶).

نقص بالشتک‌های اندوکاردیال. این مورد همچنین نقص سپتوم دهلیزی بطنی (AV) یا نقص کانال دهلیزی بطنی هم نامیده می‌شود. این مورد حدود ۱ در ۲۵۰۰ تولد دیده می‌شود و در بیش از نیمی از موارد با تریزومی ۲۱ همراه است (Dolk, ۲۰۱۰; Cragan, ۲۰۰۹; Christensen, ۲۰۱۳). بالشتک‌های اندوکاردیال مسئله‌ای اصلی قلب هستند و نقایص به طور مشترک دیواره بین دهلیزی اولیه، سپتوم بین بطنی و لت‌های داخلی دریچه میترال و تریکوسپید را درگیر می‌کند (تصویر ۳۰-۱۰). نقص بالشتک اندوکاردی می‌تواند در سندرم هتروتاکسی رخ دهد که در این موارد قلب و/یا ارگان‌های درون شکمی در سمت نادرست هستند. نقایص بالشتک‌های اندوکاردیال همراه با سندرم هتروتاکسی، در سیستم‌های هدایتی قلب اختلال ایجاد می‌کنند و باعث بلوک درجه ۳ گروه AV می‌شوند. همان‌طور که در فصل ۱۶ بحث شده است، این موضوع باعث پیش‌آگهی ضعیف می‌شود.

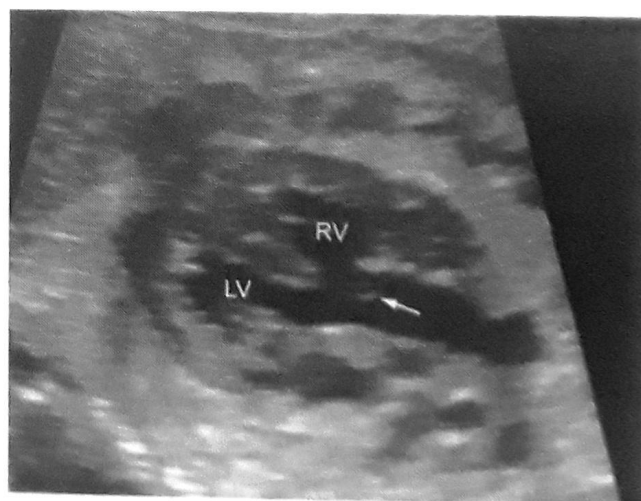
سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک. این ناهنجاری ۱ در

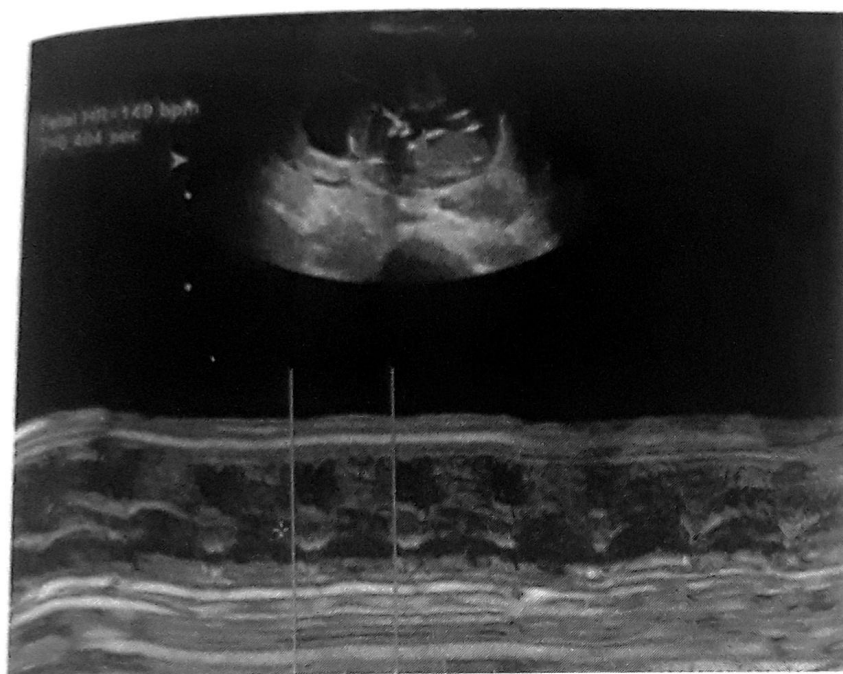


تصویر ۱۰-۳۱. سندرم قلب جب هیویلاستیک. A. در این نمای ۴ حفره‌ای قلب در ۱۶ هفته، بطن چپ (LV) «توبر» به نظر می‌رسد و به میزان قابل ملاحظه‌ای کوچکتر از بطن راست (RV) است. دریچه تری کوسپید (TV) باز است در حالی که دریچه میترال به نظر بسته می‌رسد (ستاره). B. کالرداپلر جریان را فقط از دهلیز راست به بطن راست نشان می‌دهد و برشدگی بطن چپ مشاهده نمی‌شود. C. نمای سیستم خروجی بطن چپ نشان‌دهنده باریک شدگی قابل ملاحظه آئورت (Ao) است. RV = بطن راست؛ LA = دهلیز چپ. D. دایره نازک (پیکان) در این محور کوتاه ریشه آئورت هیویلاستیک را نشان می‌دهد.

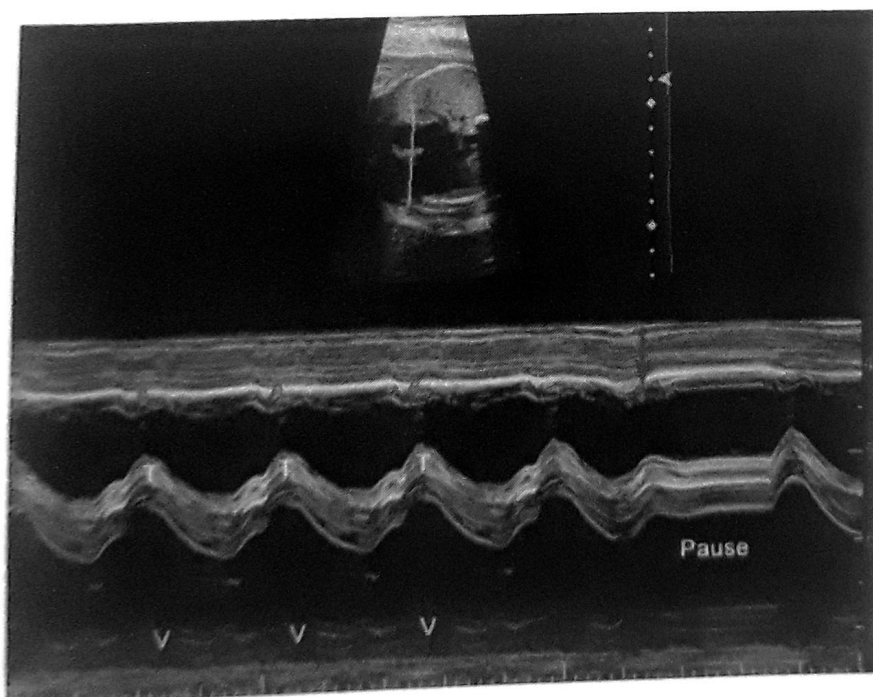
تصویر ۱۰-۳۲. تترالوژی فالوت. این تصویر نقص دیواره بطنی همراه با آئورت سوار شده بر آن را در جنین مبتلا به تترالوژی فالوت نشان می‌دهد. پیکان دریچه آئورت را نشان می‌دهد. بطن چپ (LV) و بطن راست (RV) نشان داده شده‌اند.

ممکن است منفرد یا متعدد باشد، ممکن است در طی حاملگی اندازه آن افزایش یابد، و به این ترتیب باعث انسداد ورودی یا خروجی شود. در غیاب انسداد، یا اندازه خیلی بزرگ، پیش‌آگهی از نظر قلبی به طور نسبی خوب است. این تومورها، بزرگ‌ترین اندازه را در دوره نوزادی دارند و با افزایش سن کودک، کوچک‌تر می‌شوند. از آنجا که یافته‌های خارج قلبی اسکروز توپروس





تصویر ۳۳-۱۰. M-Mode یا مود حرکتی، یک نمایش خطی از وقایع سیکل قلبی است که زمان روی محور X و روی محور Y حرکت نمایش داده می‌شود. M-mode معمولاً برای اندازه‌گیری ضربان قلب جنین استفاده می‌شود، مشابه این جنین ۱۲ هفته‌ای.



تصویر ۳۴-۱۰. M-Mode. در این تصویر تطابق طبیعی بین انقباضات دهلیز (A) و بطن (V) وجود دارد. حرکت دریاچه تریکوسپید (T) نیز نشان داده شده است. ضربان زودرس دهلیزی (پیکان) نیز وجود دارد و ضربان بطنی زودرس متعاقب آن با یک وقفه جبرانی همراه می‌شود.

■ جدار شکم

در جریان ارزیابی استاندارد، یکپارچگی جدار شکم در سطح محل ورود بند ناف مورد بررسی قرار می‌گیرد (تصویر ۳۵-۱۰). گاستروشی^۱، امفالوسل و ناهنجاری ساقه بدن^۲ که روی هم رفته نقایص جدار شکمی خوانده می‌شوند. گاستروشی به معنای وجود نقصی در تمامی ضخامت دیواره شکمی است. گاستروشی در سمت راست محل اتصال بند ناف دیده می‌شود و در اثر آن، روده به داخل حفره آمینیونی برآمده می‌شود (تصویر ۳۶-۱۰). میزان شیوع گاستروشی ۱ مورد در هر ۲۰۰۰ تولد است (Nelson, ۲۰۱۵; Jones, ۲۰۱۶). این حالت یک ناهنجاری عمده است که در جنین‌های مادران جوانتر شایع است. و سن متوسط مادر ۲۰ سال بوده است (Santiago-Munoz, ۲۰۰۷). در ۱۵ درصد از موارد، ناهنجاری‌های گوارشی دیگری (مانند آترزی رژونوم) نیز وجود دارند (Overcash, ۲۰۱۴; Nelson, ۲۰۱۵). گاستروشی با افزایش خطر آنوپلوئیدی همراه نیست و میزان بقای بیماران، حدود ۹۰٪ تا ۹۵٪ است (Kitchanan, ۲۰۰۰; Nelson, ۲۰۱۵; Nembhard, ۲۰۰۱).

خطر محدودیت رشد در جنین‌های مبتلا به گاستروشی افزایش یافته و به حدود ۱۵ تا ۴۰ درصد می‌رسد (Overcash, ۲۰۱۴; Santiago-Munoz, ۲۰۰۷). به نظر نمی‌رسد که محدودیت رشد با عوارض جانبی مثل بستری شدن طولانی در بیمارستان یا افزایش میزان مرگ و میر همراه باشد (Overcash, ۲۰۱۵; Nelson, ۲۰۱۴). اما، زایمان زودرس خطری برای ایجاد عوارض جانبی در گاستروشی به حساب می‌آید و زایمان برنامه‌ریزی شده در هفته ۳۶ تا ۳۷ فوایدی برای نوزاد نداشته است (South, ۲۰۱۳; Overcash, ۲۰۱۴; Al-kaff, ۲۰۱۶).

امفالوسل در یک مورد از هر ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ بارداری روی می‌دهد (Dolk, ۲۰۱۰; Canfield, ۲۰۰۶). در صورتی ایجاد می‌شود که چین‌های اکتومزودرمی جانبی، در خط وسط شکم به هم نرسند؛ عدم اتصال موجب می‌شود که محتویات شکم تنها توسط کیسه دو لایه‌ای از صفاق و آمینیون پوشیده شوند. بند ناف به این کیسه وصل می‌شود (تصویر ۳۷-۱۰). امفالوسل در بیش از نیمی از موارد، با سایر ناهنجاری‌های عمده و یا آنوپلوئیدی همراه است. این عارضه همچنین ممکن است به عنوان قسمتی

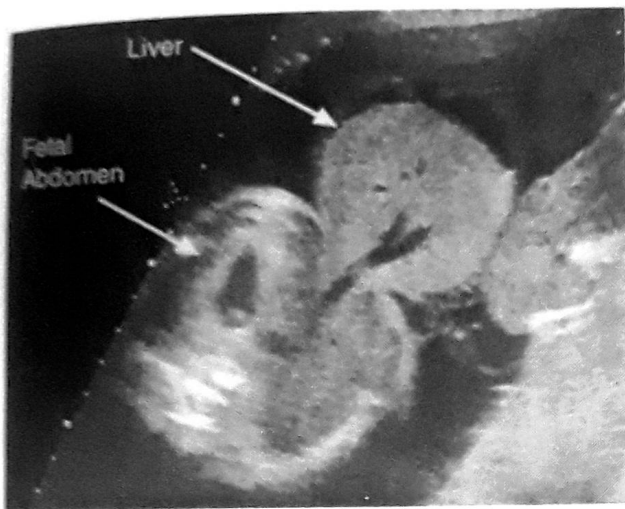
ممکن است با سونوگرافی قبل از تولد مشخص نشود، MRI جنینی برای بررسی آناتومی CNS ممکن است انجام شود.

M-Mode

مود حرکتی یا M-mode یک تصویربرداری خطی از سیکل قلبی است که محور x نشان‌دهنده زمان و محور y نشان‌دهنده حرکات است. این تصویربرداری اغلب برای اندازه‌گیری ضربان قلب جنین یا رویان استفاده می‌شود (تصویر ۳۳-۱۰). اگر ناهنجاری در ضربان یا ریتم قلب وجود داشته باشد، تصویربرداری M-mode اجازه‌ی بررسی امواج جداگانه‌ی بطنی و دهلیزی را می‌دهد. بنابراین به خصوص در مواردی مفید است، که آریتمی وجود دارد و پاسخ آن را به درمان می‌خواهیم بررسی کنیم که در فصل ۱۶ بحث شده است. M-mode همچنین می‌تواند برای ارزیابی کارکرد بطن و برون‌ده بطن و دهلیز به کار رود.

انتقباض زودرس دهلیزی، که همچنین اکسترا سیستول دهلیزی هم نامیده می‌شود. این موارد شایع‌ترین آریتمی‌های جنینی و یک یافته شایع هستند. این‌ها نشان‌دهنده عدم بلوغ سیستم هدایتی قلبی هستند و معمولاً در مراحل بعدی حاملگی یا در دوره نوزادی از بین می‌روند. انتقباض زودرس دهلیزی (PAC) ممکن است هدایت شوند و مانند یک ضربان اکسترا در نظر گرفته شوند ولی در اکثر مواقع بلوک می‌شوند و با استفاده از داپلر، شبیه ضربان جا افتاده شنیده می‌شوند. ممکن است با ارزیابی با M-mode نشان داده شود که یک توقف جبرانی به دنبال ضربان زودرس است (تصویر ۳۴-۱۰).

ضربان‌های زودرس دهلیزی با ناهنجاری‌های مائور ساختمانی قلبی همراه نیستند، اگرچه در برخی موارد با آنوریسم سپتوم بین دهلیزی همراه هستند. در گزارش‌های موردی، با مصرف کافئین و هیدرالازین توسط مادر همراهی داشته است (Lodeiro, ۱۹۸۹; ۱۹۸۹). حدود ۲ درصد، نوزادان مبتلا بعداً مشخص می‌شود که تاکی کاردی فوق بطنی (SVT) دارند که نیازمند درمان اورژانس است (Copel, ۲۰۰۰). با توجه به اهمیت تشخیص SVT حاملگی‌ها با PAC جنینی معمولاً با ارزیابی ریت قلبی جنین هر ۱ تا ۲ هفته دنبال می‌شوند تا ضربان ناخواسته برطرف شود.



تصویر ۳۷-۱۰. امفالوسل. نمای عرضی از شکم نشان‌دهنده امفالوسل و یک نقص جداری بزرگ و بیرون‌زدن کبد که فقط با یک غشای نازک پوشیده شده است.



تصویر ۳۵-۱۰. دیواره نرمال شکمی نمای عرضی شکم در جنین در سه ماهه دوم بارداری که دیواره قدامی شکم کامل است و بندناف به‌طور طبیعی به آن وارد شده است.

روی دهد. هر چه نقص کوچکتر باشد، خطر آنوپلوئیدی بیشتر است. (DeVeciana, ۱۹۹۴). در تمام موارد امفالوسل آنالیز ریز آرایه‌های کروموزومی باید انجام شود.

ناهنجاری *Body Stalk* (ساقه بدن) که کمپلکس اندام - تنه - دیواره یا *cyllosoma* نامیده می‌شود، یک شرایط نادر و کشنده است که با شکل گرفتن غیرطبیعی دیواره تنه مشخص می‌شود. به طور تیبیک، دیواره شکمی دیده نمی‌شود و احشای شکمی به سلوم خارجی آمنیونی بیرون زده‌اند. نزدیک بودن بدن با جفت یا حتی الحاق این دو وجود دارد و بند ناف به شدت کوتاه است. اسکولیوز با زاویه‌ی حاده یک مشخصه دیگر است. اغلب اوقات باندهای آمنیوتیک دیده می‌شوند.

■ دستگاه گوارش

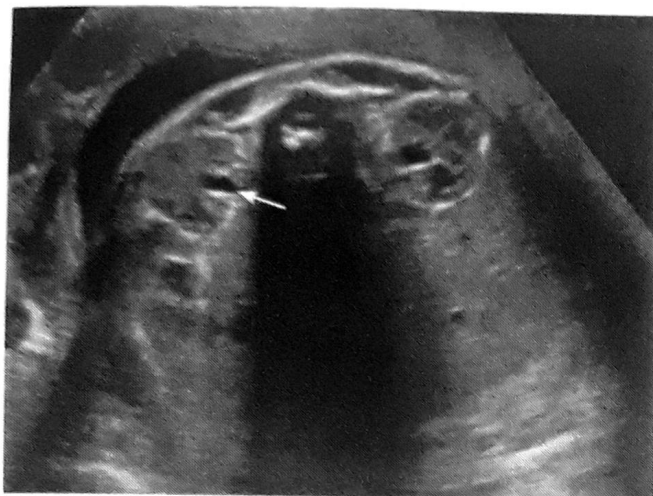
پس از هفته ۱۴، تقریباً در تمام جنین‌ها معده قابل مشاهده است. اگر معده در ارزیابی‌های اولیه قابل مشاهده نباشد، تکرار بررسی ضروری است. و سونوگرافی هدفمند باید در نظر گرفته شود. مشاهده نشدن معده می‌تواند ثانویه به اختلال بلع باشد، علل این



تصویر ۳۶-۱۰. گاستروشری. این جنین ۱۸ هفته‌ای یک نقص تمام جداره‌ای دیواره شکم در سمت راست محل ورود بند ناف دارد (سر فلش)، که چند لوپ روده‌ی باریک (B) به داخل حفره‌ی آمنیون هرنیه شده‌اند.

از سندرم‌های ژنتیکی خاص مانند سندرم بک‌ویت - ویدمن^۱، اکستروفی کلواک و یا سندرم پتالوژی کانترل^۲

1- Beckwith-Wiedemann syndrome
2- pentalogy of cantrell



تصویر ۳۹-۱۰. کلیه‌های نرمال جنین. کلیه‌ها در مجاورت ستون فقرات جنین ۲۹ هفته‌ای مشاهده می‌شوند. با پیشرفت حاملگی، یک لبه‌ی چربی اطراف کلیه مشاهده‌ی حدود کلیه را آسان می‌کند. میزان فیزیولوژیک از ادرار در لگنچه‌ی کلیه‌ها دیده می‌شود و در یکی از کلیه‌ها با پیکان علامت زده شده است.



تصویر ۳۸-۱۰. آترزی دئودنوم. نشانه‌ی حباب دوگانه نشان‌دهنده‌ی اتساع معده (S) و قسمت اول دئودنوم (D): که در مقطع اگزیمال شکم دیده می‌شود. تداوم بین معده و پروگزیمال دئودنوم مشخص می‌کند که حباب دوم قسمت پروگزیمال دئودنوم است.

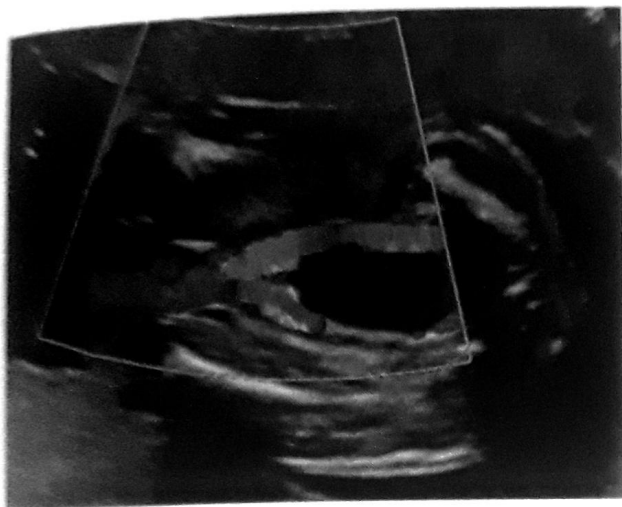
باشد که تنفس مادر را مختل کند و باعث زایمان پره‌ترم شود. گاهی ممکن است نیاز به حجم بالایی از آمنیوسنتز باشد که آمنیوریداکشن نامیده می‌شود (فصل ۱۱).

آترزی مری در ۱ مورد از هر ۴۰۰۰ تولد رخ می‌دهد (Pederson, ۲۰۱۲; Cragan, ۲۰۰۹). در صورتی که معده قابل مشاهده نباشد باید به آن شک کرد. گفته شده است که تا ۹۰٪ موارد، یک فیستول تراکتوآزوفازریال اجازه‌ی ورود مایع به معده را می‌دهد و بنابراین تشخیص پره‌ناتال سخت می‌شود. در بیش از ۵۰٪ موارد آنومالی همراه یا سندرم‌های ژنتیک وجود دارد. به خصوص ناهنجاری‌های چندگانه در ۳۰٪ موارد وجود دارد، ۱۰٪ موارد آنوپلوئید هستند، به خصوص تریزومی ۱۸ و ۲۱ (Pedersen, ۲۰۱۲). ناهنجاری قلبی، دستگاه ادراری و دیگر ناهنجاری‌های دستگاه گوارش شایع هستند. حدود ۱۰٪ موارد آترزی مری در زمینه VACTERL هستند که شامل نقائص مهره‌ای (V)، آترزی آنال (A)، نقایص قلبی (C)، فیستول تراکتوآزوفازریال (E)، و ناهنجاری‌های اندام‌ها (L) می‌باشد (Pederson, ۲۰۱۲). آترزی دئودنوم تقریباً در یک مورد از هر ۱۰ هزار تولد

امر ممکن است شامل آترزی مری، ناهنجاری کرانیوفاسیال، یا CNS یا ناهنجاری عضلانی اسکلتی باشد. جنین‌های مبتلا به هیدروپس هم ممکن است اختلال بلع داشته باشند. کبد، روده، کیسه صفرا و طحال در بسیاری از جنین‌های سه ماهه دوم و سوم قابل تشخیص هستند. ظاهر روده‌ها، همگام با بالغ شدن جنین تغییر می‌کند. گاه روده‌ها ممکن است روشن (یا اکوژن) به نظر برسند، که اغلب یافته‌ای طبیعی است و گاه، نشانگر بلع خون داخل آمنیونی می‌باشد. به خصوص اگر سطح AFP مادر بالا باشد. با این حال، زمانی که اکوژنیسیته روده‌ها همانند استخوان‌ها شود، خطر ناهنجاری‌های گوارشی زمینه‌ای، عفونت‌های مادرزادی (مانند سیتومگالوویروس)، فیروز کیستیک و تریزومی ۲۱ اندکی افزایش می‌یابد (شکل ۳-۱۴).

آترزی گوارشی

اکثر این موارد، با انسداد و همچنین اتساع بخش فوقانی روده مشخص می‌شوند. به طور کلی، هرچه انسداد بالاتر باشد، احتمال وجود هیدرآمنیوس همزمان بیشتر است. هیدرآمنیوس همراه با انسداد قسمت پروگزیمال روده‌ی کوچک، می‌تواند آن قدر شدید



تصویر ۱۰-۴۰. مثانه طبیعی جنین. مثانه طبیعی جنین به صورت ساختمانی گرد پر شده با مایع در قسمت قدامی لگن به راحتی قابل مشاهده است که با دو شریان وزیکال فوقانی مشخص شده و این دو به شریان‌های ناف بند ناف می‌ریزند.

کلیه‌ها تولید می‌شود (فصل ۱۱). تولید ادرار جنین از ۵mL/hr در هفته ۲۰ بارداری به ۵۰mL/hr در زمان ترم می‌رسد (Rabinowitz, ۱۹۸۹). در حالی که حجم نرمال مایع آمنیوتیک در نیمه دوم حاملگی نشان‌دهنده باز بودن مجاری دستگاه ادراری با حضور حداقل یک کلیه کارکردی است. الیگوهیدرآمنیوس توجیه نشده می‌تواند به علت اختلال خورسانی جفت یا نقایص دستگاه ادراری باشد.

اتساع لگنچه کلیه

این یافته در ۱ تا ۵ درصد جنین‌ها وجود دارد که اتساع دستگاه ادراری یا هیدرونفرز نامیده می‌شود. در ۴۰ تا ۹۰ درصد موارد، زودگذر و فیزیولوژیک است و یک ناهنجاری پایهای را نشان نمی‌دهد (Nguyen, ۲۰۱۰; Ismaili, ۲۰۰۳). در حدود ۱/۳ موارد، یک ناهنجاری مجاری ادراری در دوره نوزادی یافت می‌شود. اکثراً به علت انسداد محل اتصال حالب و لگنچه (UPJ) یا رفلاکس مثانه به حالب هستند (VUR).

در حین ارزیابی، لگنچه‌ی کلیه در مقطع عرضی از قدام به

روی می‌دهد (Dolk, ۲۰۱۰; Best, ۲۰۱۲). این ضایعه را می‌توان با مشاهده نشانه حباب دوگانه^۱ در سونوگرافی تشخیص داد؛ این نشانه، علامت اتساع معده و بخش اول دئودنوم است (شکل ۱۰-۳۸). این یافته عموماً تا پیش از هفته ۲۲ تا ۲۴ تظاهر نمی‌یابد. و بنابراین انتظار نمی‌رود که در سونوگرافی استاندارد هفته ۱۸ دیده شود. نشان دادن تداوم بین معده و قسمت پروگزیمال دئودنوم، تأیید می‌کند که «حباب» دوم قسمت پروگزیمال دئودنوم است حدود ۳۰٪ جنین‌های مبتلا ناهنجاری کروموزومی همراه، یا سندرم ژنتیک به خصوص تریزومی ۲۱ دارند. در غیاب ناهنجاری ژنتیک، ۱/۳ موارد ناهنجاری همراه دارند، به خصوص ناهنجاری‌های قلبی و دیگر ناهنجاری‌های دستگاه گوارش (Best, ۲۰۱۲). انسدادهای نواحی تحتانی روده باریک، معمولاً موجب ایجاد قوس‌های متسع متعددی می‌شوند که ممکن است سبب افزایش پریستالتیسم گردند.

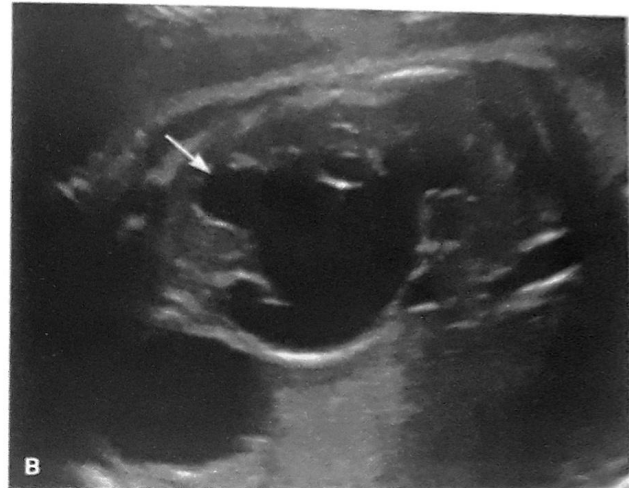
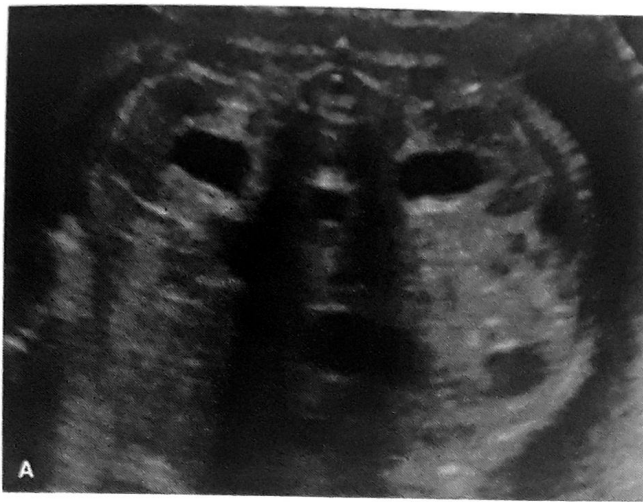
تشخیص انسدادهای روده بزرگ و آترزی مقعد توسط سونوگرافی دشوارتر است، زیرا هیدرآمنیوس در این اختلالات چندان بارز نیست و ممکن است اتساع چندانی در روده دیده نشود. در نمای عرضی از لگن، ممکن است رکتوم بزرگ به صورت ساختاری فاقد اکو در بین مثانه و ساکروم مشاهده شود.

■ کلیه‌ها و دستگاه ادراری

کلیه‌های جنس در مجاورت ستون فقرات، معمولاً در ۳ ماهه اول و به طور روتین در هفته ۱۸ حاملگی دیده می‌شوند (تصویر ۱۰-۳۹). در ۲۰ هفته‌ی طول کلیه حدود ۲۰mm است و حدود ۱/۱mm هر هفته افزایش می‌یابد. (Chitty, ۲۰۰۳). با پیشرفت بارداری، اکوزیست کلیه نسبتاً کم می‌شود و ایجاد چربی اطراف کلیه به بهتر دیدن حاشیه‌ها کمک می‌کند.

مثانه جنین در حالت طبیعی در سه ماهه دوم به صورت ساختمانی گرد، فاقد اکو در خط وسط قدامی لگن به راحتی دیده می‌شود. با استفاده از داپلر، مثانه با دو شریان وزیکال فوقانی مشخص شده است که به شریان‌های ناف بند ناف می‌ریزند (تصویر ۱۰-۳۰ و فصل ۶). حالب‌ها و مجرای ادرار جنین در سونوگرافی قابل مشاهده نیستند مگر آنکه به صورت غیرطبیعی متسع شده باشند.

در اوایل بارداری، جفت و پرده‌ها منبع اصلی مایع آمنیوتیک هستند. با این حال، بعد از هفته ۱۸ بارداری، اکثر مایع توسط



تصویر ۴۱-۱۰. اتساع لگنچه کلیه. این یافته شایع در ۱ تا ۵ درصد حاملگی‌ها یافت می‌شود. A. در یک جنین ۳۴ هفته‌ای با اتساع مختصر لگنچه کلیه. قطر قدامی - خلفی در مقطع عرضی ۷mm است. B. مقطع سائیتال کلیه در یک جنین ۳۲ هفته با اتساع شدید لگنچه کلیوی به علت انسداد محل اتصال لگنچه به حالب. یکی از کالیس‌های گرد شده علامت زده شده است. (پیکان)

حاملگی دسته‌بندی کرده است (جدول ۱۰-۱) (Lee, ۲۰۰۶؛ Nguyen, ۲۰۱۰). میزان اتساع لگنچه کلیوی با ناهنجاری زمینه‌ای ارتباط دارد. موارد دیگر که نشان‌دهنده پاتولوژی هستند، اتساع کالیس‌ها، نازک شدن کورتکس و اتساع در دیگر مناطق دستگاه ادراری است. پیلوکتازی خفیف در سه ماهه دوم بارداری با افزایش نسبتاً کمتر شانس سندرم داون همراه است و مارکر ساده‌ای برای آن به حساب می‌آید (تصویر ۳-۱۴).

انسداد محل اتصال لگنچه به حالب. این شرایط، شایع‌ترین ناهنجاری همراه با اتساع لگنچه کلیوی است. شیوع هنگام تولد ۱ در ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ است و پسرها ۳ برابر از دخترها مبتلا می‌شوند (Williams, ۲۰۰۷؛ Woodward, ۲۰۰۲). انسداد معمولاً عملکردی است تا آناتومیک و تا ۱/۴ موارد، دوطرفه است. احتمال انسداد UPJ با اتساع خفیف لگنچه ۵٪ و با اتساع شدید لگنچه ۵۰٪ افزایش می‌یابد (Lee, ۲۰۰۶).

سیستم جمع‌کننده ادراری مضاعف. در این ناهنجاری آناتومیک قطب‌های فوقانی و تحتانی کلیه (که نیمه نامیده می‌شوند) هرکدام با یک حالب جداگانه تخلیه می‌شوند (تصویر ۴۲-۱۰). دپلیکاسیون در مؤنث‌ها شایع‌تر است و در ۱۵ تا ۲۰

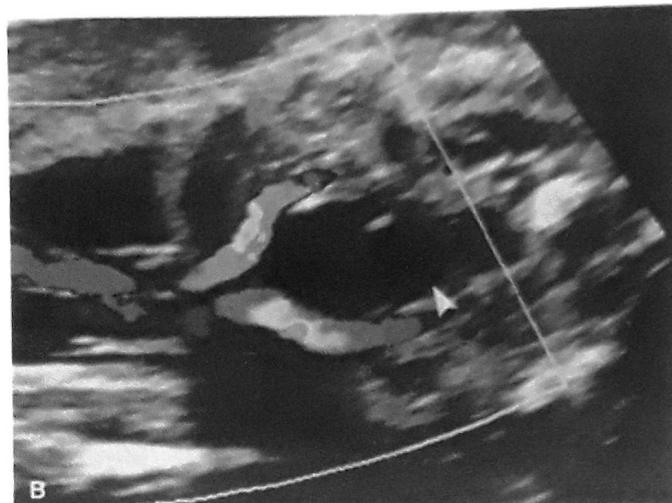
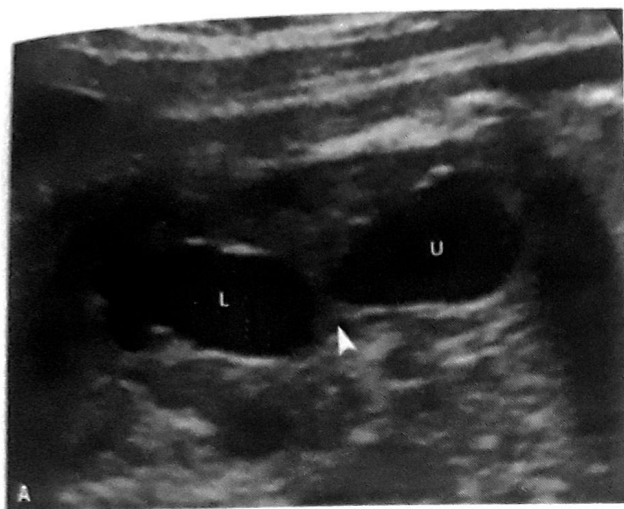
جدول ۱۰-۱۰. خطرات ناهنجاری ادراری پس از تولد با توجه به درجه اتساع لگنچه کلیه^a

اتساع	سه ماهه دوم	سه ماهه سوم	میزان ناهنجاری بعد از تولد
خفیف	۷mm < ۴	۹mm < ۷	۱۲٪
متوسط	۱۰mm ≤ ۷	۱۵mm ≤ ۹	۴۵٪
شدید	> ۱۰mm	> ۱۵mm	۸۸٪

a. دسته‌بندی جامعه اورولوژی جنینی

خلف اندازه‌گیری می‌شود و کالیبر در حاشیه داخلی‌تر تجمع مایع قرار داده می‌شود (تصویر ۴۱-۱۰). با اینکه مقادیر زیادی تعریف شده‌اند، لگنچه در صورتی که از ۴mm در سه ماهه دوم و ۷mm در تقریباً ۳۲ هفتهگی بیشتر باشد، متسع در نظر گرفته می‌شود (Reddy, ۲۰۱۴). معمولاً اندازه‌ای که در سه ماهه دوم حاملگی استفاده می‌شود، در ارزیابی سه ماهه سوم هم استفاده می‌شود.

براساس متاآنالیز بیش از ۱۰۰/۰۰۰ حاملگی، جامعه اورولوژی جنینی، اتساع لگنچه را با توجه به اندازه لگنچه و به



تصویر ۴۲-۱۰. سیستم جمع‌کننده دوگانه کلیوی. نیمه بالایی و پایینی کلیه هرکدام با یک حالب جداگانه تخلیه می‌شوند. A. اتساع لگنچه کلیه در هر دو قطب فوقانی (U) و تحتانی (L) مشاهده می‌شود که با یک نوار نازک از بافت کلیه از هم جدا شده‌اند (سر پیکان). B. مثانه که توسط شریان‌های نافه احاطه شده و یک یورتروسل مشاهده می‌شود. (سر پیکان).

حفره‌ی کلیه را پر می‌کند، که به آن «نشانه آدرنال خوابیده» نامیده می‌شود (Hoffman, ۱۹۹۲). همانند سایر آنومالی‌های جنینی، آمنیوستنز برای آنالیز میکروآرایه کروموزومی باید انجام شود.

در صورتی که آرنزی کلیه دوطرفه باشد، هیچ ادراری تولید نمی‌شود. که منجر به آنهیدر آمنیوس می‌گردد. عدم وجود مایع آمنیونی باعث هایپوپلازی ریوی، خمیدگی اندام‌ها، و صورت فشرده می‌شود. وقتی این گروه از ناهنجاری‌ها با آرنزی کلیه همراه باشند، سندرم پاتر نامیده می‌شود (در سال ۱۹۴۶ دکتر ادیت پاتر آن را توصیف کرد). وقتی این ناهنجاری ناشی از کم بودن مایع آمنیوتیک با اتیولوژی دیگر باشد، به عنوان مثال دیس‌پلازی مولتی‌کیستیک دوطرفه یا بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزوم مغلوب، سکانس پاتر نامیده می‌شود. پیش آگهی این اختلالات بسیار بد است.

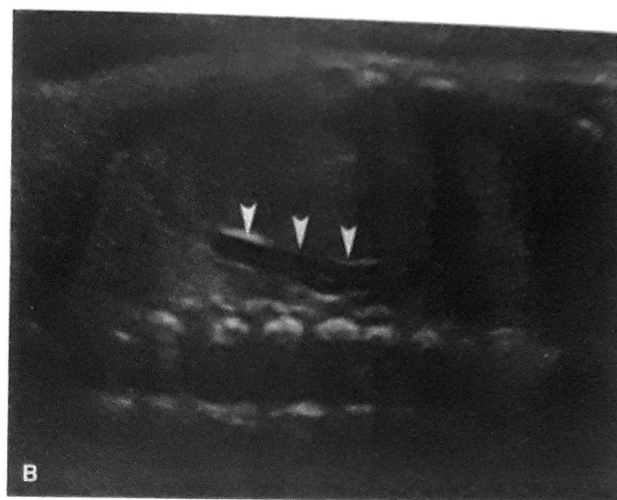
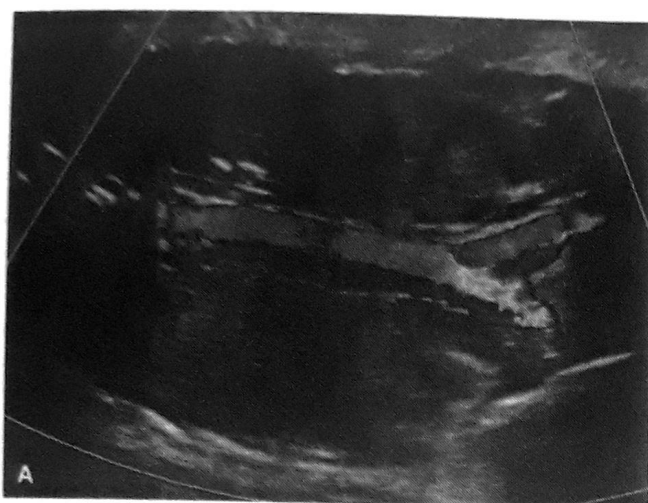
دیس‌پلازی مولتی‌سیستیک کلیه

این فرم شدید از دیس‌پلازی کلیوی باعث عدم کارکرد کلیه می‌شود. نفرون‌ها و مجاری جمع‌کننده به طور طبیعی شکل نمی‌گیرند، و مجاری اولیه با بافت فیبروماسکولار احاطه شده‌اند، و حالب تحلیل رفته است (Hains, ۲۰۰۹). از نظر سونوگرافی،

درصد موارد دوطرفه است. در حدود ۱ در ۴۰۰۰ حاملگی تشخیص داده می‌شود (James, ۱۹۹۸; Vergani, ۱۹۹۸; Whitten, ۲۰۰۱). از نظر سونوگرافی یک نوار بافتی، دو لگنچه جدا درست می‌کند. این‌ها مواردی هستند که معمولاً هیدرونفروز و/یا اتساع حالب پیدا می‌کنند، زیرا یکی از حالب‌ها یا هر دو به طور غیرطبیعی وارد مثانه می‌شوند (رابطه‌ای که با قانون *Weigert-Meyer* تعیین می‌شود). حالب قطب بالایی اغلب به علت یورتروسل درون مثانه دچار انسداد می‌شود، در حالی که قطب پایینی طول داخل مثانه‌ای کوتاه‌تری دارد که آن را مستعد رفلکس مثانه به حالب می‌کند (تصویر ۴۲B-۱۰). بنابراین هر دو نیمه ممکن است به علل متفاوتی متسع شوند و هر دو در معرض خطر از کارافتادگی هستند.

آرنزی کلیه

شیوع آرنزی کلیه دوطرفه حدوداً ۱ در هر ۸۰۰۰ تولد است، در حالی که آرنزی یک‌طرفه شیوع ۱ در ۱۰۰۰ تولد دارد (Sheih, ۱۹۸۹; Dolt, ۲۰۱۰; Cragan, ۲۰۰۹; Wiesel, ۲۰۰۵). وقتی یک کلیه وجود ندارد، تصویربرداری با داپلر رنگی از ائورت نزولی، عدم وجود شریان کلیوی همان طرف را نشان می‌دهد (تصویر ۴۳-۱۰). به علاوه غدد فوق کلیه همان طرف بزرگ می‌شود و



تصویر ۴۳-۱۰. آرترزی کلیه. A. در این تصویر کورونال از شکم جنین، داپلر رنگی مسیر آئورت شکمی را نشان می‌دهد. پرتو اولتراسوند بر آئورت عمود است، عدم وجود شریان‌های کلیه دوطرف را نشان می‌دهد. B. این تصویر کورونال از جنین مبتلا به آرترزی یک‌طرفه کلیه، غدد آدرنال (سر پیکان‌ها) را نشان می‌دهد که حفره کلیه را پر کرده است و نشانه «آدرنال خوابیده» نام دارد. غده آدرنال قشر هیپوآکو و مدولای هیپراکو دارد.

اتوزومال مغلوب کلیه پلی‌کیستیک (ARPKD) ممکن است به طور قابل اعتمادی در دوره پره‌ناتال تشخیص داده شود. ARPKD یک بیماری مزمن پیشرونده است که کلیه‌ها و کبد را درگیر می‌کند. این بیماری باعث اتساع کیستیک مجاری جمع‌کننده کلیوی و فیروز مادرزادی کبد می‌شود (Turkbey, ۲۰۰۹). حاملان موتاسیون ژن عامل بیماری در RKHD1 حدود ۱ در ۷۰ و شیوع بیماری حدود ۱ در ۲۰۰۰۰ است (Zerres, ۱۹۹۸). ARPKD تنوع فنوتیپی گسترده‌ای دارد. که از هیپوپلازی ریوی کشنده در زمان تولد، تا وقوع در اواخر کودکی یا حتی بزرگسالی (با غلبه‌ی علایم کبدی) دیده می‌شود. در سونوگرافی ARPKD کلیه‌های بزرگ دارند که به طور غیرطبیعی شکم جنین را پر می‌کنند و باعث دیستازسیون شکم جنین می‌شوند و یک بافت توپر با نمای شیشه‌ای مات دارند. الیگوهایدرآمنیوس شدید نشان‌دهنده پیش‌آگهی ضعیف است.

همان‌طور که در فصل ۵۳ بحث شده است، نوع اتوزومال غالب بیماری پلی‌کیستیک کلیه (ADPKD)، که شایع‌تر است، معمولاً تا بزرگسالی خود را نشان نمی‌دهد. با این وجود برخی جنین‌های مبتلا به ADPKD کلیه‌های مختصراً بزرگ دارند و اکوژنیسیته کلیه افزایش یافته است، اما حجم مایع

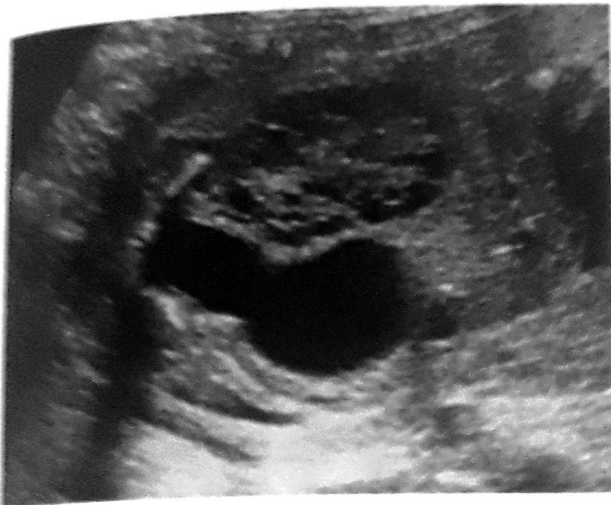
کلیه حاوی کیست‌های متعدد با جدار نازک و اندازه‌های متنوع است که به لگنچه کلیه ارتباط ندارند و با کورتکس اکوژن احاطه شده است (تصویر ۴۴-۱۰).

دیس‌پلازی مولتی کیستیک یک‌طرفه (MCDK) شیوع ۱ در ۴۰۰۰ تولد دارد. در ۳۰-۴۰ درصد موارد با ناهنجاری‌های کلیه سمت مقابل همراه است (شایع‌تر از همه رفلاکس مثانه به حالب یا انسداد محل اتصال لگنچه به حالب) (Schreuder, ۲۰۰۹). ناهنجاری‌های غیر کلیوی در ۲۵٪ موارد گزارش شده است و دیس‌پلازی کیستیک ممکن است جزئی از بسیاری از سندرم‌های ژنتیکی باشد (Schreuder, ۲۰۰۹; Lazebnik, ۱۹۹۹). اگر MCDK منفرد و یک‌طرفه باشد، پیش‌آگهی معمولاً خوب است.

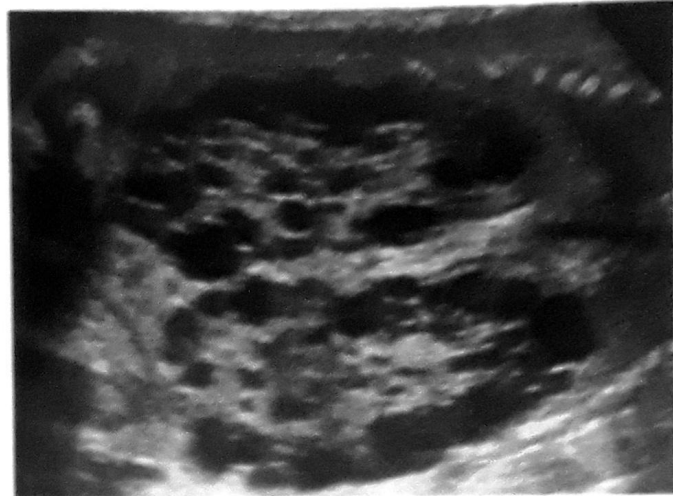
MCDK دوطرفه حدود ۱ در ۱۲۰۰۰ تولد دیده می‌شود و همراه با کاهش شدید مایع آمنیوتیک در اوایل حاملگی است، که منجر به سکانس پاتر و پیش‌آگهی ضعیف می‌شود (Lazebnik, ۱۹۹۹).

بیماری کلیه پلی‌کیستیک

از میان بیماری‌های ارثی پلی‌کیستیک، تنها نوع شیرخوارگی



تصویر ۴۵-۱۰. دریچه پیشابراه خلفی. در این جنین ۱۹ هفته‌ای با انسداد شدید خروجی مثانه، مثانه متسع و جداره آن ضخیم شده است. با اتساع قسمت پروگزیمال پیشابراه نمایی شبیه «سوراخ کلید» پیدا می‌کند. در مجاورت مثانه یک کلیه بزرگ با شواهد دیس‌پلازی کیستیک دیده می‌شود که نشان‌دهنده پیش‌آگهی ضعیف است.



تصویر ۴۴-۱۰. دیس‌پلازی مولتی کیستیک کلیه. نمای کروئال از شکم جنین نشان‌دهنده بزرگی قابل توجه کلیه‌ها محتوی کیست‌های متعدد با سایزهای مختلف که ارتباطی با لگنجه‌ی کلیوی ندارند.

آمنیوتیک نرمال است. تشخیص‌های افتراقی برای این یافته‌ها شامل چندین سندرم ژنتیک، آنوپلوئیدی یا واریان نرمال است.

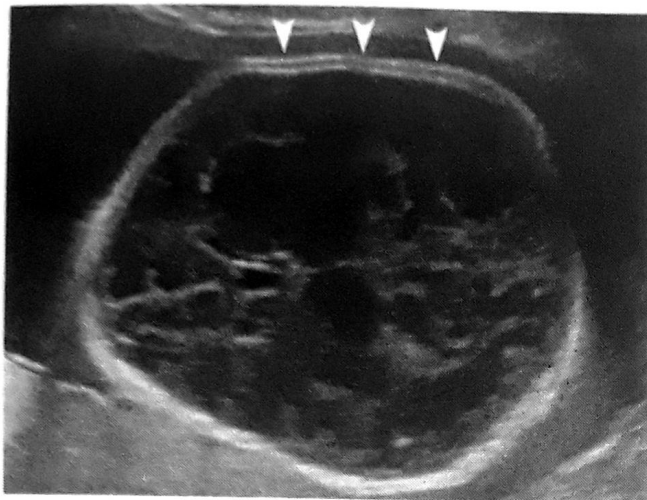
انسداد خروجی مثانه

این ضایعه نوعی انسداد تحتانی در مجاری ادراری است که در جنس مذکر شایع‌تر است. شایع‌ترین علت این ناهنجاری، وجود دریچه خلفی پیشابراه است. به طور آشکار، اتساع مثانه و بخش فوقانی پیشابراه که نشانه «سوراخ کلید»^۱ نامیده می‌شود. همراه با ضخیم‌شدن دیواره مثانه مشاهده می‌شود (تصویر ۴۵-۱۰). وجود الیگوهیدرآمنیوس، به خصوص قبل از میانه بارداری به علت همراهی با هیپوپلازی ریوی با پیش‌آگهی بدی همراه است. متأسفانه حتی اگر مقدار مایع آمنیونی طبیعی باشد، نتایج در تمامی موارد خوب نیستند. ارزیابی شامل یک جستجوی دقیق برای یافتن آنومالی همراه که در ۴۰٪ موارد وجود دارد و یافتن آنوپلوئید که در ۵ تا ۸ درصد موارد گزارش شده است، می‌باشد (Mann: ۱۹۸۴, Hobbins: ۱۹۸۸, Hayden: ۲۰۱۰). اگر هیچ‌کدام وجود نداشته باشند، جنین‌های مذکر با الیگوهیدرآمنیوس شدید که الکترولیت‌های ادرار جنینی آنها نشان‌دهنده پیش‌آگهی خوب است، ممکن است کاندید درمان

جنینی شوند. ارزیابی و درمان انسداد خروجی مثانه جنین در فصل ۱۶ بحث شده است.

■ ناهنجاری‌های اسکلتی

در بازنگری ۲۰۱۵ تقسیم‌بندی و گروه‌بندی بیماری‌های اسکلتی ژنتیک، ۴۳۶ ناهنجاری قابل توجه اسکلتی در ۴۲ گروه دسته‌بندی شدند که با کرایتریاهای رادیوگرافیک، خصوصیات ظاهری یا اختلالات ژنتیک تعریف می‌شوند (Bonafie: ۲۰۱۵). دو نوع دیس‌پلازی اسکلتی وجود دارد: استوئکدرودیس‌پلازی‌ها (ناهنجاری جنرالیزه‌ی رشد و تکامل استخوانی و یا غضروفی) و دیس‌استوزها (که ناهنجاری‌های استخوانی مفرد هستند، به عنوان مثال پلی‌داکیلی). علاوه بر این ناهنجاری‌ها، ناهنجاری‌های اسکلتی شامل دفورماسیون‌ها مثل موارد پاچنبیری و قطع‌شدگی‌ها مثل موارد نقایص قطع اندام، هم می‌شوند.



تصویر ۴۶-۱۰. استئوزنایمپرکتا. نوع IIa که کشنده است با استخوانی نشدن شدید جمجمه مشخص می‌شود، به طوری که فشار مختصر روی شکم مادر با پروب سونوگرافی باعث دفورمیتی (صاف شدن) جمجمه می‌شود (سریکان).

دیس‌پلازی تاناتوفوریک است. آکندروپلازی که آکندروپلازی هتروزیکوت هم نامیده می‌شود، شایع‌ترین دیس‌پلازی اسکلتی غیرکشنده است. به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد و در ۸۰٪ موارد حاصل یک جهش جدید است. ۹۸٪ موارد آنها به علت جهش در ژن FGFR3 است. آکندروپلازی با کوتاه شدن استخوان‌های بلند که معمولاً به صورت ریزوملیک است، سر بزرگ با برجستگی فرونتال، فرورفتگی پل بینی، افزایش لوردوز کمر و سه دندان‌های بودن دست‌ها مشخص می‌شود. هوش معمولاً طبیعی است. از نظر سونوگرافی، اندازه‌گیری فمور و هومروس تا ابتدای سه ماهه سوم به زیر صدک ۵ نمی‌رسد. بنابراین این شرایط تا اواخر حاملگی تشخیص داده نمی‌شود. در هموزیگوت‌ها که ۲۵٪ فرزندان والدین هتروزیکوت را تشکیل می‌دهند، این بیماری با کوتاهی شدیدتر استخوان‌های بلند مشخص می‌شود و معمولاً کشنده است.

گروه ماژور دیگر دیس‌پلازی FGFR3، یعنی دیس‌پلازی تاناتوفوریک شایع‌ترین دیس‌پلازی اسکلتی کشنده است و با این موارد مشخص می‌شود: میکرومیلیای شدید و جنین‌های مبتلا (بخصوص مبتلا به تیپ II) ممکن است یک دفورمیتی

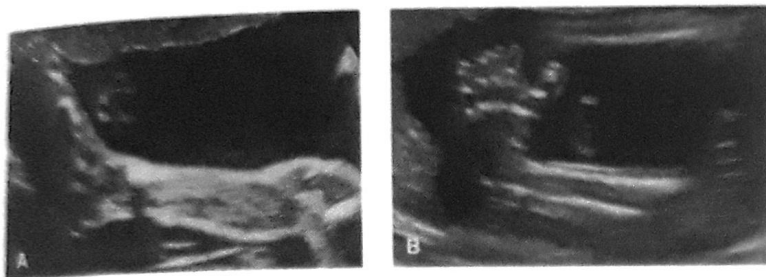
دیس‌پلازی اسکلتی

شیوع دیس‌پلازی اسکلتی حدود ۳ در ۱۰۰۰۰ تولد است. ۲ گروه بیش از نیمی از تمام موارد را تشکیل می‌دهند. گروه کندروپلازی فاکتور رشد فیروبلاست ۳ (FGFR3) و گروه استئوزنایمپرکتا و کاهش دانسیته استخوانی. هرکدام از این‌ها شیوع حدود ۰/۸ در ۱۰۰۰۰ تولد دارند (Stevenson, ۲۰۱۲).

ارزیابی یک حاملگی مشکوک به دیس‌پلازی اسکلتی شامل این موارد است: بررسی همه استخوان‌های دراز، بررسی دست‌ها و پاها، اندازه جمجمه و شکل آن، کلاویکول‌ها، اسکاپولا، قفسه سینه و ستون فقرات. جدول‌های مرجع برای مشخص کردن این‌که کدام استخوان‌های دراز درگیر هستند و اطمینان از میزان کوتاه شدن استفاده می‌شوند (پیوست). درگیری تمام استخوان‌های دراز میکرومیلیا نامیده می‌شود. در حالی که اگر درگیری فقط در پروگزیمال یا میانه یا دیستال استخوان دراز باشد، به ترتیب ریزومیلیا، مزومیلیا و آکرومیلیا نامیده می‌شود. میزان استخوانی شدن باید مورد توجه قرار گیرد. همین‌طور حضور خم‌شدگی یا شکستگی‌ها. هرکدام از این‌ها می‌تواند شواهد برای کم کردن تشخیص‌های افتراقی در اختیار قرار دهد و گاه‌گاه به یک تشخیص دیس‌پلازی اسکلتی اختصاصی منتهی شود. بسیاری از موارد دیس‌پلازی اسکلتی، اگرچه نه اغلب آنها، یک جزو ژنتیک دارند و دانش در مورد موتاسیون اختصاصی به سرعت در حال پیشرفت است (Bonafe, ۲۰۱۵).

با وجود اینکه مشخصات دقیق یک دیس‌پلازی خاص نمی‌تواند منجر به تشخیص پره‌ناتال شود، اما در اغلب اوقات مشخص کردن اینکه دیس‌پلازی اسکلتی کشنده است یا خیر، امکان‌پذیر است. دیس‌پلازی‌های کشنده اغلب با کوتاه شدن شدید استخوان‌های دراز (که کمتر از صدک ۵ هستند) و کمتر بودن نسبت طول فمور به دور شکم کمتر از ۱۶٪ مشخص می‌شوند (Ramus, ۱۹۹۷; Rahemtullah, ۱۹۹۸; Nelson, ۲۰۱۴). معمولاً، بقیه اختلالات سونوگرافیک واضح هستند. شواهد هیپوپلازی ریوی شامل محیط قفسه سینه کمتر از ۸۰٪ محیط شکم، محیط قفسه سینه زیر صدک ۲/۵ و محیط قلب بیشتر از ۵۰ درصد محیط قفسه سینه است. (پیوست) در حاملگی‌های مبتلا ممکن است هیدرامنیوس و/یا هیدروپس پیدا کنند. (Nelson, ۲۰۱۴).

کندروپلازی‌ها FGFR3 شامل آکندروپلازی و



تصویر ۴۷-۱۰. موقعیت پا. A. اندام تحتانی نرمال جنین. نشان‌دهنده موقعیت طبیعی پا. B. در تالپس اکوئینواروس. کف پا در صفحه‌ای که تیپا و فیولا دیده می‌شود، مشاهده می‌شود.

شیوع پاچنبیری ۱ در هر ۱۰۰۰ تولد است و نسبت پسر به دختر ۲ به ۱ می‌باشد (Pavone, ۲۰۱۲; Carey, ۲۰۰۳). در حدود ۵۰٪ موارد پاچنبیری دوطرفه است و همراهی با آنومالی‌های دیگر حداقل در ۵۰٪ موارد وجود دارد (Sharma, ۲۰۱۱; ۲۰۰۴, Mammen). آنومالی‌های همراه شایع شامل موارد زیر است. نقایص لوله عصبی، آرتروگریپوز، دیس‌تروفی میوتونیک و دیگر سندروم‌های ژنتیکی. در موارد همراهی با آنومالی‌های دیگر، در ۳۰٪ موارد آنوپلوئیدی وجود دارد و اما گزارش شده است در مواردی که پاچنبیری به‌صورت منفرد است این میزان کمتر از ۴٪ است (Sharma, ۲۰۱۱; ۲۰۱۰ و Lauson). بنابراین یک جست و جوی دقیق برای یافتن ناهنجاری‌های همراه لازم است و آنالیز ریز آرایه‌های کروموزومی (CMA) باید در نظر گرفته شود.

نقایص تقلیل اندام‌ها

ثبت دست‌ها و پاها جزئی از معاینات استاندارد در سونوگرافی است. فقدان یا هیپوپلازی قسمتی یا تمام بخش‌های یکی یا چند اندام نقص تحلیل اندامی گفته می‌شود. شیوع این مورد در هنگام تولد ۴ تا ۸ در ۱۰۰۰۰ است (Vasluian, ۲۰۱۳; ۲۰۱۰, Stoll; Kucik, ۲۰۱۲). تقریباً نیمی از این موارد منفرد هستند، یک سوم آنها جزئی از یک سندرم شناخته شده می‌باشند و موارد باقیمانده ناهنجاری‌های همراه دارند (Vasluian, ۲۰۱۳; ۲۰۱۲, Stoll). اندام‌های فوقانی بیشتر از اندام‌های تحتانی درگیر می‌شوند. از این دسته، نقص اندام عرضی انتهایی است که بخشی یا تمام قسمت انتهایی اندام وجود ندارد و تنها یک جوانه از اندام دیده می‌شود (تصویر ۴۸-۱۰). در صورت عدم وجود بخشی یا تمام استخوان(های) دراز تنها در یک سمت اندام این مورد شایع‌تر از نقص طولی می‌باشد.

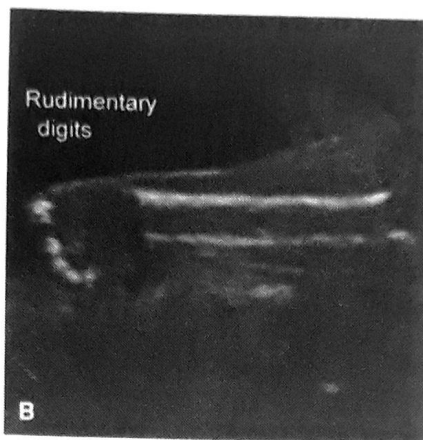
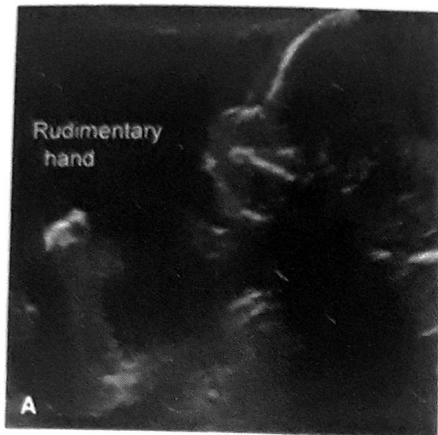
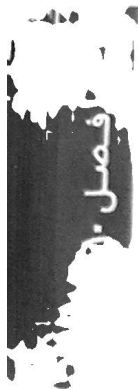
فقدان کامل اندام آمپلیا نامیده می‌شود. فوکومپلیا که با در معرض تالیدومید بودن مرتبط است، برخورد با تالیدومید همراه

برگ شلری جمجمه پیدا کنند (*Kleeblattschädel*) که به علت گرانئوسینوستوز است. بیش از ۹۹٪ موارد با آزمایش ژنتیک تأیید می‌شوند.

استورتر ایمر فکتا نشان دهنده گروهی از دیس‌پلازی‌های استخوانی است که با هیپومینرالیزاسیون مشخص می‌شوند. انواع مختلفی وجود دارد و در بیش از ۹۰٪ موارد، جهش در ژن‌های *COL1A1* یا *COL1A2* وجود دارد. نوع IIa نوع پری‌ناتال هم نامیده می‌شود، کشنده است. این مورد با استخوانی نشدن شدید جمجمه مشخص می‌شود، به‌طوری که فشار ملایم پروپ سونوگرافی روی شکم مادر باعث تغییر شکل قابل مشاهده جمجمه جنین می‌شود (تصویر ۴۶-۱۰). مشخصات دیگر عبارت‌اند از: شکستگی‌های متعدد داخل رحمی و نمای «دانه تسبیحی» دنده‌ها. نحوه توارث اتوزومال غالب است و به این ترتیب تمام موارد ناشی از جهش جدید یا موزائیسیم گنادی هستند (فصل ۱۳). یک دیس‌پلازی اسکلتی دیگر که از هیپومینرالیزاسیون شدید حاصل می‌شود، هیپوفسفاتازی است که توارث اتوزومال مغلوب دارد.

پاچنبیری (Talipes Equinovarus)

این بیماری به علت بدشکلی تالوس و کوتاه شدن تاندون آشیل ایجاد می‌شود. پای مبتلا به‌طور غیرطبیعی قرار گرفته و فلکس شده است. پا به صورت اکوئینوس (دیستال پا به سمت پایین) و واروس (چرخش به سمت داخل) و اداکسیون قسمت قدامی پا قرار گرفته است. بیشتر موارد این مالفورماسیون‌ها یا جزء ژنتیکی موتی فاکتوربال در نظر گرفته می‌شوند. اگرچه همراهی با فاکتورهای محیطی که با آمیوستیز زود هنگام همراه است ممکن است در ایجاد این مالفورماسیون نقش داشته باشد (۲۰۰۱, Treadwell). از نظر سونوگرافی، کف پا در همان صفحه‌ای که تیپا و فیولا مشاهده می‌شود، دیده می‌شود (تصویر ۴۷-۱۰).



تصویر ۱۰-۴۸. نقص تحلیل اندام عرضی. **A.** در ۱۸ هفته بارداری تنها یک دست ابتدایی قابل مشاهده است. **B.** در هفته ۲۴، اولنا و رادیوس از نظر اندازه و ظاهر طبیعی هستند ولی انگشتان ابتدایی کوچک قابل مشاهده می‌باشند.



تصویر ۱۰-۴۹. صورت جنین، سطح نشان‌دهنده تصویر سه بعدی صورت و دست یک جنین نرمال در هفته ۳۲.

تصویربرداری سه بعدی استاتیک هستند و از فرآوری یک سری تصاویر قبلاً ثبت شده به دست می‌آیند همچنین یک سونوگرافی چهار بعدی وجود دارد که به آن سونوگرافی سه بعدی *real-time* هم می‌گویند. این فناوری امکان بازسازی سریع تصاویر گرفته شده را می‌دهد و این احساس را ایجاد می‌کند که تصویربرداری *real-time* است.

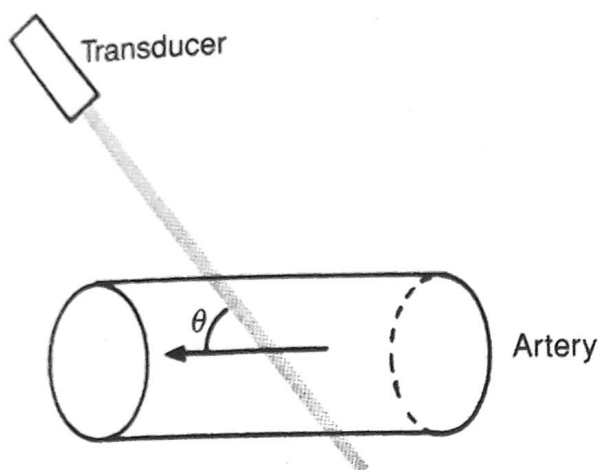
برای تصویربرداری 4-D نرم‌افزاری بنام *Spatio temporal image correlation (STIC)* وجود دارد که به مشاهده بهتر آناتومی قلب کمک می‌کند. طی بررسی خودکار قلب نرم‌افزار *STIC* به هزاران تصویر 2D نیاز دارد که با سرعتی بالغ بر ۱۵۰

است، فقدان یک یا چند استخوان دراز همراه با اتصال مستقیم دست یا پا به تنه است (فصل ۱۲). نقایص تقلیل اندام با سندرم‌های متعدد ژنتیک همراهی دارند. مانند سندرم رابرتس که سندرمی اتوزومال مغلوب است و با تترافوکوملیا مشخص می‌شود). دفورمیتی دست چنبری، معمولاً به فقدان غیاب استخوان رادیوس است و همراه با تریزومی ۱۸ می‌باشد، همچنین جزئی از سندرم «ترومبوسیتونی و فقدان رادیوس» (تصویر ۱۳-۵B) است. نقایص تقلیل اندام‌ها ممکن است به علت باندهای آمیوتیک و قطع اندام رخ دهند (فصل ۶) همچنین ممکن است همراه با انجام نمونه‌برداری پره‌های کوریونی قبل هفته ۱۰ بارداری رخ دهد (تصویر ۱۴-۶).

سونوگرافی سه بعدی و چهار بعدی

در طی دو دهه گذشته، سونوگرافی سه بعدی (3D) از یک پدیده نوظهور به جزئی از تجهیزات استاندارد دستگاه سونوگرافی تبدیل شده است (تصویر ۱۰-۴۹). سونوگرافی سه بعدی به طور معمول در طی یک معاینه استاندارد استفاده نمی‌شود و به عنوان یک شرط لازم در نظر گرفته نشده است. اما با این حال ممکن است جزئی از انواع معاینات تخصصی باشد.

برای انجام سونوگرافی ۳ بعدی یک پروب مخصوص استفاده می‌شود. وقتی محل مورد نظر مشخص شد، برای ایجاد تصویر سه بعدی باید سطوح اغزیال، ساجیتال، کروئال و گاهی مایل گرفته شود. سکانس‌های قطعه‌ای می‌توانند تولید شوند، مانند آنچه در سی‌تی‌اسکن و MRI دیده می‌شود. برخلاف تصویربرداری ۲ بعدی، که *real-time* و متحرک است،



$$f_d = 2f_0 \frac{v \cos \theta}{c}$$

تصویر ۵۰-۱۰. معادله داپلر. اولتراسوند تولید شده از ترانسدیوسر، با فرکانس اولیه f_0 به خون که با سرعت v حرکت می‌کند، برخورد می‌کند. فرکانس موج بازتاب f_d وابسته به زاویه θ بین پرتو صوت و رگ خونی است.

کوسینوس θ از معادله حذف شود. تصویر ۵۱-۱۰، یک نمای شماتیک از شکل موج داپلر است و سه نسبت که معمولاً استفاده می‌شوند را نشان می‌دهد. ساده‌ترین نسبت، نسبت سیستولیک دیاستولیک (S/D ratio) است که بیشترین میزان جریان سیستولی را با جریان انتهایی دیاستولی مقایسه می‌کند، برای ارزیابی حداقل امیدانس جریان. امروزه، دو نوع داپلر برای استفاده بالینی موجود هستند.

دستگاه امواج داپلر ممتد دو نوع مختلف کریستال دارد. یکی که امواج صوت با فرکانس بالا تولید می‌کند و دیگر به صورت ممتد سیگنال‌ها را دریافت می‌کند. در تصویربرداری M-mode، از امواج داپلر ممتد برای ارزیابی حرکت طی زمان استفاده می‌شود. اگرچه توانایی نشان دادن عروق منفرد را ندارد. امواج پالسی داپلر فقط از یک کریستال استفاده می‌کند، که سیگنال را منتقل می‌کند و سپس تا بازگشت و دریافت سیگنال متوقف می‌شود و سپس سیگنال بعد را منتقل می‌کند. این اجازه هدف‌گیری دقیق را می‌دهد و باعث می‌شود که رگ مورد نظر دیده شود. داپلر پالسی، می‌تواند نقشه‌ی جریان را رنگی نمایش

تصویر در ثانیه گرفته می‌شود (Devore, ۲۰۰۳). این تصاویر فردی از محل‌های مختلف قلب ولی در یک زمان خاص گرفته می‌شوند. این نماها متعاقباً براساس محدوده‌های فضایی و زمانی خود مرتب می‌شوند و نمایشی از سکانس‌های منظم حجم‌های قلبی که حلقه پیوسته مداوم (یا ویدئو کلیپ) سیکل قلبی را تشکیل می‌دهد (Yeo, ۲۰۱۶). مثلاً بعد از آنکه حجمی به قسمت شوک قلب می‌رسد و نرم‌افزار آن را ثبت می‌کند، اکوکاردیوگرافی هدایت هوشمندانه قلبی (FINE) برای نمایش فیلمی از هر نمای قلبی متفاوت که در تصویر ۲۸-۱۰ نشان داده شده قابل ثبت است (Garcia, ۲۰۱۶). امید است این فناوری در نهایت تشخیص ناهنجاری‌های قلبی جنینی را بهبود بخشد.

برای آنومالی‌های خاصی، مثل آنومالی‌های صورت و اسکلتی برای تومورها و برای بعضی از موارد نقایص لوله عصبی، سونوگرافی سه بعدی می‌تواند برای به دست آوردن اطلاعات اضافه مفید باشد (ACOG, ۲۰۱۶; Goncalves, ۲۰۰۵). گفته شده است که با مقایسه سونوگرافی سه بعدی با سونوگرافی بعدی سنتی، تشخیص آنومالی‌های مادرزادی جنین به طور کلی بهبود چندانی نیافته است (Reddy, ۲۰۰۸; Goncalves, ۲۰۰۶). ACOG (۲۰۱۶) به این نتیجه رسید که سونوگرافی 3D معمولاً فاقد مزیت بالینی در تشخیص پره‌ناتال است.

داپلر

وقتی امواج صوت به یک هدف متحرک برخورد می‌کنند، فرکانس امواجی که باز می‌گردند، با توجه به سرعت و جهت حرکت هدف تغییر می‌کند که به این پدیده شیفت داپلر می‌گویند. از آنجایی که شدت و جهت فرکانس شیفت یافته به حرکت نسبی جسم متحرک بستگی دارد، داپلر می‌تواند برای ارزیابی جریان خون رگ‌ها استفاده شود. معادله داپلر در شکل ۵۰-۱۰ نشان داده شده است.

یک جز مهم از این معادله زاویه تابش صوت است که با θ (تتا) نشان داده می‌شود. این زاویه بین امواج صوت تولید شده از ترانسدیوسر و جریان خون در عروق است. خطای اندازه‌گیری وقتی θ به صفر نزدیک نیست بیشتر می‌شود، به عبارت دیگر وقتی که جریان خون به طور مستقیم به طرف ترانسدیوسر یا دور از آن حرکت نمی‌کند. به همین دلیل، میزان‌هایی برای مقایسه اجزای مختلف شکل موج‌ها استفاده می‌شوند که اجازه دهند

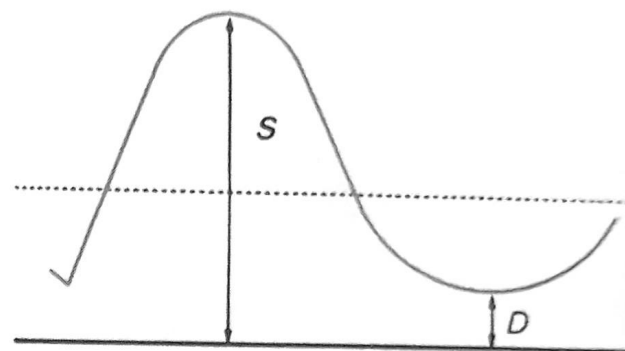
بند ناف جنین ظاهر می‌شوند. جامعه بین‌المللی سونوگرافی در زنان و زایمان توصیه می‌کند که اندازه‌گیری داپلر شریان ناف در یک لوپ آزاد از بند ناف انجام شود (Bhide, ۲۰۱۳). اگرچه جامعه پزشکی مادر - جنین توصیه کرده است که ارزیابی از محل نزدیک ورود به دیواره شکم انجام شود تا در هنگام کاهش جریان قابلیت تکرار بهینه باشد (Berkley, ۲۰۱۲).

شکل موج در صورتی غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شود، که نسبت S/D بالای صدک ۹۵ برای سن حاملگی باشد. در موارد شدید محدودیت رشد، ممکن است جریان پایان دیاستولی وجود نداشته باشد یا حتی برعکس شود (تصویر ۸-۴۴). این معکوس شدن جریان انتهای دیاستولی بیش از ۷۰٪ موارد با انسداد شریان‌های عضلانی کوچک در ساقه پرزهای درجه سوم جفت همراه است (Kingdom, ۱۹۹۷; Morrow, ۱۹۸۹).

همانطور که در فصل ۴۴ آمده، داپلر شریان ناف یک روش کمکی در مدیریت حاملگی‌های با محدودیت رشد جنین است و با بهبود نتیجه این موارد همراه بوده است (ACOG, ۲۰۱۵). این مورد برای عوارضی غیر از محدودیت رشد جنین توصیه نشده است. همچنین به عنوان وسیله غربالگری برای محدودیت رشد توصیه نشده است (Berkley, ۲۰۱۲). یافته‌های غیرطبیعی داپلر شریان ناف باید یک ارزیابی کامل جنین را در پی داشته باشد (در صورتی که تا آن موقع انجام نشده است)، چرا که یافته‌های غیرطبیعی با ناهنجاری‌های مازور جنین و آنوپلوئیدی همراه هستند (Wenstorm, ۱۹۹۱).

■ مجرای شریانی

ارزیابی داپلر مجرای شریانی، به‌طور اولیه در جنین‌هایی که با ایندومتاسین یا دیگر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) برخورد داشته‌اند، انجام می‌شده است. ایندومتاسین که در بعضی مواقع برای توکولیز استفاده می‌شود، می‌تواند باعث بسته شدن یا تنگی مجرای شریانی شود. به خصوص اگر در سه ماهه سوم استفاده شود (Huhta, ۱۹۸۷). افزایش جریان ریوی حاصل، می‌تواند باعث هیپرتروفی جبرانی شریان‌های ریوی و سرانجام افزایش فشارخون ریوی شود. در بازنگری ۱۲ کارآزمایی شاهددار تصادفی که بیش از ۲۰۰ مورد حاملگی برخورد داشته را بررسی کرده بودند، Koren و همکارانش (۲۰۰۶) گزارش کردند که NSAID شانس تنگی مجرای شریانی را تا ۱۵ برابر افزایش می‌دهد. مدت تجویز NSAID معمولاً کمتر از ۷۲ ساعت است و



$$\frac{S}{D} = S/D \text{ Ratio}$$

$$\frac{S-D}{S} = \text{Resistance index}$$

$$\frac{S-D}{\text{Mean}} = \text{Pulsatility index}$$

تصویر ۵۱-۱۰. شاخص‌های سرعت جریان خون با استفاده از امواج داپلر در سیستول و دیاستول. S نشان‌دهنده حداکثر جریان سیستولی یا سرعت است و D حجم یا سرعت پایان دیاستولی را نشان می‌دهد. میانگین که سرعت متوسط در زمان است، با استفاده از امواجی که توسط کامپیوتر دریافت می‌شوند، محاسبه می‌شود.

دهد. مثلاً خونی که به سمت ترانسدیوسر حرکت می‌کند قرمز و خونی که از ترانسدیوسر دور می‌شود، آبی به نظر می‌رسد. ترکیبات مختلفی از داپلر پالسی و داپلر رنگی و سونوگرافی real-time در دسترس هستند.

■ شریان ناف

داپلر شریان ناف موضوع ارزیابی جدی‌تری در بررسی سلامت جنین نسبت به دیگر تست‌ها می‌باشد. شریان ناف با بقیه عروق تفاوت دارد، چرا که جریان خون این شریان به طرف قلب می‌باشد. میزان جریان خون در هنگام دیاستول با پیشرفت سن حاملگی افزایش می‌یابد. که باعث کاهش مقاومت جفت می‌شود. نسبت S/D به صورت طبیعی از ۴ در هفته ۲۰ به ۲ در زمان ترم می‌رسد و معمولاً بعد از ۳۰ هفتگی کمتر از ۳ است. برای حداقل مقاومت در برابر جریان، جریان انتهای دیاستولی بیشتری در سمت جفتی نسبت به محل ورود به دیواره شکم مشاهده می‌شود. بنابراین، اختلالاتی مثل فقدان جریان انتهای دیاستولی و یا معکوس شدن آن ابتدا در محل قرارگیری

روش مطمئن غیرتهاجمی برای پیدا کردن کم‌خونی جنینی در موارد آلوایمونیزاسیون گروه خونی فراهم کرده است. Mari و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که حداکثر سرعت سیستولیک MCA اگر ۱/۵ برابر میانه باشد (MoM) می‌تواند به طور قابل اعتمادی آنمی متوسط تا شدید جنین را شناسایی کند. همانطور که در فصل ۱۵ بحث شده است، حداکثر سرعت سیستولیک در MCA جایگزین روش‌های تهاجمی مثل آمیونوسنتز برای کشف آنمی جنین شده است (انجمن پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۵).

داپلر MCA همچنین به عنوان روش کمکی در ارزیابی محدودیت رشد جنین مطالعه شده است. بر این باوریم که هیپوکسمی جنینی باعث افزایش جریان خون به مغز، قلب، و غدد آدرنال می‌شود که باعث افزایش جریان انتهای دیاستولی در MCA می‌گردد. پدیده‌ی «حفظ مغزی»^۱ در حقیقت یک نام‌گذاری غلط است، چرا که این موضوع نه تنها محافظت‌کننده نیست، بلکه با موربیدیتی و مورتالیتی پری‌ناتال همراه است (Bahadosingh، ۱۹۹۹؛ Cruz-Martinez، ۲۰۱۱). استفاده از داپلر MCA برای کمک به مشخص کردن زمان زایمان، غیرمطمئن است. این موضوع در کارآزمایی‌های تصادفی ارزیابی نشده و به عنوان یک روش استاندارد در ارزیابی محدودیت رشد جنین به کار نرفته است (ACOG، ۲۰۱۵؛ Berkley، ۲۰۱۲).

■ مجرای وریدی

مجرای وریدی زمانی که از ورید نافه در حدود سطح دیافراگم جدا می‌شود، قابل مشاهده است. موقعیت قرارگیری جنین در تصویربرداری از مجرای وریدی سخت‌تر از شریان نافه و شریان مغزی میانی است. امواج ثبت شده دو فازی هستند و معمولاً جریان رو به جلو در طی سیکل قلبی دارند. پیک اول نشان‌دهنده انقباض بطن و دومی نشان‌دهنده پرشدن قلب در زمان دیاستول است. این‌ها با یک فرود در حین انقباض دهلیزها همراه هستند که *a-wave* نامیده می‌شود.

اعتقاد بر این است که روند یافته‌های داپلر در جنین‌های پره‌ترم با محدودیت رشد، این‌گونه است که اول جریان شریان نافه غیرطبیعی می‌شود، سپس در MCA جریان غیرطبیعی می‌شود، و در نهایت این اتفاق در مجرای وریدی رخ می‌دهد. اگرچه تنوع وسیعی در این ناهنجاری‌ها وجود دارد (Berkley،

زنان دریافت‌کننده از نزدیک تحت نظر گرفته می‌شوند تا در صورتی که تنگی مجرای شریانی ایجاد شد، دارو قطع شود. خوشبختانه تنگی مجرای شریانی با قطع NSAID برگشت‌پذیر است.

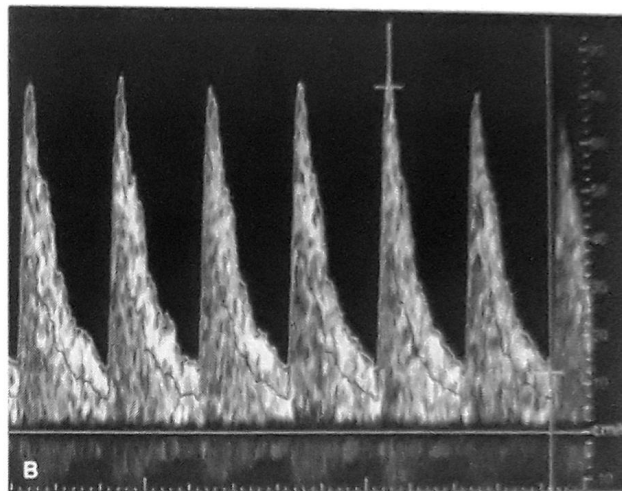
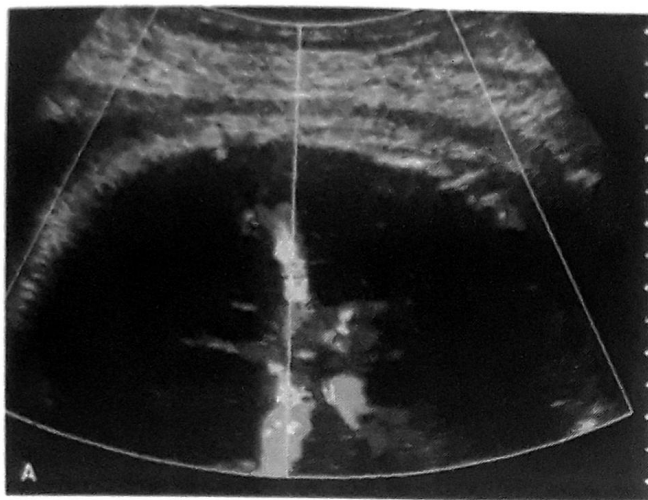
■ شریان رحمی

برآورد می‌شود که جریان خون رحمی از ۵۰ mL/min در ابتدای بارداری به ۵۰۰ تا ۷۵۰ mL/min در زمان ترم برسد. داپلر موجی شریان رحمی با سرعت بالای جریان دیاستولی و به شدت آشفته مشخص می‌شود. افزایش مقاومت در برابر جریان و پیشرفت فرورفتگی دیاستولی با موارد زیر همراه هستند: ایجاد فشارخون بارداری، پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین. Zeeman و همکاران (۲۰۰۳) دریافتند که زنان با افزایش فشارخون مزمن، که مقاومت شریان رحمی‌شان در هفته ۱۶ تا ۲۰ افزایش یافته بود، در معرض خطر افزایش یافته برای پره‌اکلامپسی هستند. این تکنیک هنوز استاندارد نشده است و فرکانس ارزیابی منتشر نشده است و کرایتیریا برای تست غیرطبیعی تعیین نشده است. با این وجود، قدرت پیش‌گویی‌کننده داپلر شریان رحمی پایین است و این تست به عنوان روش غربالگری در حاملگی‌ها پرخطر و کم‌خطر توصیه نمی‌شود (Sciscione، ۲۰۰۹).

■ شریان مغزی میانی

ارزیابی داپلر شریان مغزی میانی (MCA): به خوبی بررسی شده و از نظر بالینی برای یافتن کم‌خونی جنین و ارزیابی محدودیت رشد جنین به کار می‌رود. از نظر آناتومی، مسیر شریان MCA طوری است که جریان به صورت شاخ به شاخ به سمت ترانسدیوسر می‌آید تا بتوان سرعت دقیق جریان را ارزیابی کرد (تصویر ۵۲-۱۰). MCA در نمای اگزایل سر در قاعده جمجمه تصویربرداری می‌شود که به طور ایده‌آل در ۲mm از مبدأ شریان کاروئید داخلی قرار دارد. اندازه‌گیری سرعت، در صورتی که زاویه تابش به صفر نزدیک باشد، بهینه است و زاویه‌ی بیش از ۳۰ درجه نباید استفاده شود. به طور کلی، ارزیابی سرعت در دیگر عروق جنین انجام نمی‌شود. چون زاویه‌ی تابش بزرگ‌تری مورد نیاز است و باعث خطای اندازه‌گیری قابل توجهی می‌شود.

در صورت وجود کم‌خونی جنین، حداکثر سرعت جریان سیستولی، افزایش می‌یابد که به علت افزایش برون‌ده قلبی و کاهش ویسکوزیته خون است (Segata، ۲۰۰۴). این موضوع یک



تصویر ۵۲-۱۰. داپلر شریان مغزی میانی (MCA). A. کالرداپلر حلقه‌ی ویلیس نشان‌دهنده محل درست قرارگیری MCA است. B. امواج نشان‌دهنده حداکثر سرعت سیستولی در MCA، بیش از ۷۰ cm/sec در یک جنین ۳۲ هفته، با آنمی شدید جنینی به علت آلوایمونیزاسیون Rh.

آنومالی‌های پیچیده CNS، دستگاه گوارش، قفسه سینه، دستگاه ادراری - تناسلی، و سیستم عضلانی - اسکلتی جنین مفید باشد. MRI همین‌طور در ارزیابی توده‌های لگنی مادر، تهاجمی جفتی، به کار رفته است. با این حال تصویربرداری MR، قابل حمل نیست و زمان‌بر است و به طور عمومی فقط در مراکز ارجاعی محدودی که متخصص جنینی دارند، وجود دارد.

دانشکده رادیولوژی آمریکا و جامعه رادیولوژی اطفال (۲۰۱۵) یک گایدلاین کاربردی برای تصویربرداری MR جنین تهیه کرده‌اند. این گایدلاین تأکید می‌کند که سونوگرافی روش انتخابی غربالگری است. همین‌طور توصیه می‌کند که تصویربرداری MR از جنین برای حل مشکلات و کمک به تشخیص پره‌ناتال، مشاوره، درمان و برنامه‌ریزی زایمان استفاده شود. اندیکاسیون‌های خاص برای تصویربرداری MR جنین در جدول ۱۱-۱۰ بحث شده است.

■ ایمنی

تصویربرداری MR از پرتوهای یونیزه استفاده نمی‌کند. نگرانی‌های تئوریک شامل این موارد است: آثار میدان‌های الکترومغناطیسی نوسان‌دار و میزان‌های بالای صدا. قدرت میدان مغناطیسی با واحد تسلا (T) اندازه‌گیری می‌شود و تمام مطالعات تصویربرداری در حین حاملگی در حال حاضر در حد ۱/۵ تسلا یا

۲۰۱۲). وقتی که محدودیت شدید رشد جنین وجود دارد، اختلال عملکرد قلب ممکن است باعث یک موج a کاهش یافته، غایب و در نهایت برعکس شود که همراه با جریان ضربان‌دار در ورید نافی همراه است (تصویر ۵۳-۱۰).

بنابراین، ناهنجاری مجرای وریدی بالقوه می‌توانند جنین‌های پره‌ترم با محدودیت رشد و آنهایی که با عواقب بدتری همراه هستند را شناسایی کنند (Figueras، ۲۰۰۹؛ Bilardo، ۲۰۰۴؛ Baschat، ۲۰۰۳). همان‌طور که توسط جامعه پزشکی مادر - جنین گفته شده است، این موارد به اندازه کافی در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی ارزیابی نشده‌اند (Berkley، ۲۰۱۲). در مجموع، ACOG (۲۰۱۵) اخیراً نتیجه گرفت است که ارزیابی داپلر عروقی غیر از شریان نافی، عواقب پری‌ناتال را بهبود چندانی نداده است و نقش آن در بالین هنوز نامعلوم است.

MRI

کیفیت تصویر با MR اغلب بالاتر از سونوگرافی است، چرا که سطوح استخوانی، چاقی مادر، الیگوهایدرآمنیوس یا آنگازه شدن سر جنین مانعی برای آن به حساب نمی‌آیند. MRI می‌تواند در کمک به سونوگرافی برای ارزیابی و مشخص کردن بهتر شک به آنومالی‌های جنینی مفید باشد. این ممکن است در ارزیابی

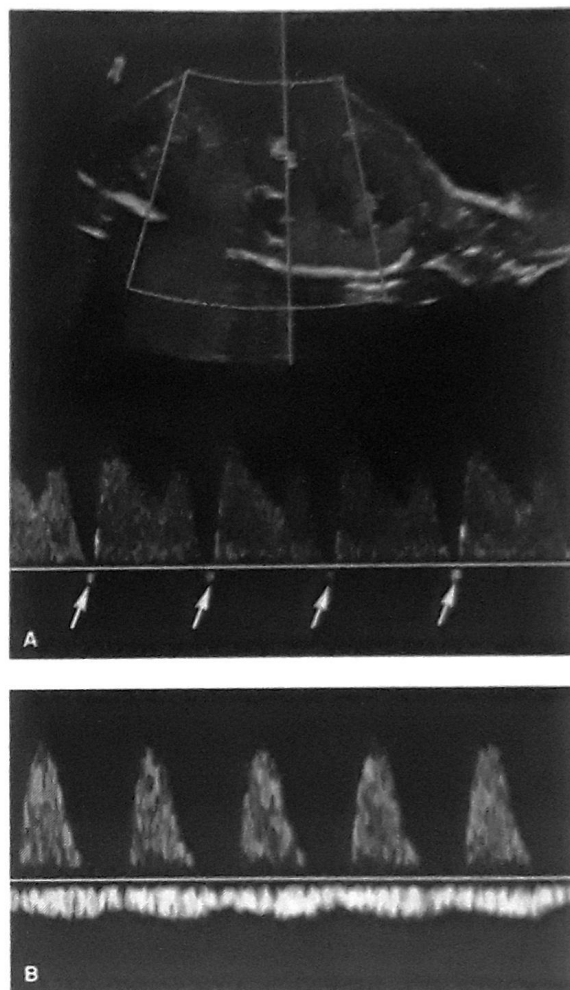
در معاینات روتین بالینی، قدرت پایین میدان ۱/۵ تسلا توصیه می‌شود (Prayer، ۲۰۱۷).

مطالعات انسانی و بافتی نشان‌دهنده بی‌خطر بودن تصویربرداری MR از جنین هستند. برخورد مکرر فیبروبلاست‌های ریه‌ی انسان با میدان مغناطیسی ۱/۵ تسلا، نشان داده شده است که تأثیر روی تکثیر سلولی ندارد (Wiskirchen، ۱۹۹۹). الگوی ضربان قلب جنین قبل و در طی انجام تصویربرداری MR ارزیابی شده است و تغییر قابل توجهی مشاهده نشده است (Vadegar، ۲۰۰۰). کودکانی که در دوره جنینی در معرض MRI بوده‌اند در سن ۹ ماهگی تا ۳ سالگی افزایشی در بروز بیماری یا ناتوانی نداشته‌اند (Chemets، ۲۰۰۰؛ Baker، ۱۹۹۴).

Glover و همکاران (۱۹۹۵) تلاش کردند تا میزان صدای دریافت شده توسط گوش جنین را مشابه‌سازی کنند، یک بزرگسال داوطلب یک میکروفون را هنگامی که معده با ۱ لیتر مایع پر شده بود (برای شبیه‌سازی مایع آمنیوتیک) بلعید. حداقل ۳۰ دسی‌بل کاهش صدا از سطح بدن تا رسیدن به معده‌ی پر از مایع مشاهده شد که فشار صدا را از ۱۲۰ دسی‌بل به کمتر از ۹۰ دسی‌بل می‌رساند. این میزان کمتر از ۱۳۵ دسی‌بل است که توسط تحریک ارتعاش صدا تجربه می‌شود و در بررسی‌های قبل از زایمان به کار می‌رود (فصل ۱۷). بررسی عملکرد کوکلنار در شیرخوارانی که در هنگام جنینی با ۱/۵ تسلا MRI برخورد داشته‌اند، انجام شده است. این آزمایشات آثاری از تخریب شنوایی نشان نداده‌اند (Reeves، ۲۰۱۰).

دانشکده رادیولوژی آمریکا (۲۰۱۳) براساس شواهد موجود نتیجه گرفته‌اند که هیچ آثار زیان‌آور ثبت شده‌ای به علت تصویربرداری MR در جنین در حال رشد و نمو وجود ندارد. بنابراین MRI در صورتی که برای حفظ مادر و جنین لازم باشد، می‌تواند در طی حاملگی انجام شود، به مراقبان سلامت حامله‌ای که با MRI یا نزدیک دستگاه MRI کار می‌کنند، توصیه می‌شود که وقتی دستگاه در حال کار است در اتاق انجام MRI نمانند (زون IV).

MRI با کنتراست گادولینیوم (Gd^{3+}) باید در طی حاملگی اجتناب شود چرا که ممکن است مولکول‌ها شلاته شده در مایع آمنیوتیک تجزیه شوند. این مواد وارد جریان خون جنین می‌شوند و از طریق ادرار جنین وارد مایع آمنیوتیک می‌گردند و در آنجا قبل از بازجذب مدتی باقی می‌مانند. هرچه مولکول شلاته شده



تصویر ۵۳-۱۰. اختلالات دایرلر وریدی. A. معکوس شدن جریان موجی در مجرای وریدی. پیکان‌ها موجی را زیر حد قاعده‌ای نشان می‌دهند. این یافته‌ها در اختلال عملکرد قلب در زمینه محدودیت شدید رشد جنین دیده می‌شوند. B. جریان ضربان‌دار در ورید ناف. جریان موج را که ورید ناف کمتر از میزان پایه، شکل موج شریان ناف است که جریان انتهای دیاستولیک قابل مشاهده‌ای ندارد. از آنجا که شکل موج وریدی در این تصویر کمتر از میزان پایه است، امکان تشخیص میزان ذخیره خون انتهای دیاستولی شریان ناف وجود ندارد.

کمتر هستند. چندین مطالعه اولیه از استفاده از ۳ تسلا برای تصویربرداری جنین برای بهبود نسبت‌های سیگنال به صورت و در نتیجه وضوح تصویر حمایت می‌کند (Victoria، ۲۰۱۶). به منظور ایمنی، تمامی بررسی‌های بالینی باید در میزان جذب خاص انجام شوند که این میزان توسط سازمان غذا و دارو تنظیم می‌شود و می‌بایست مطابق اصل ALARA انجام شود. بنابراین،

جدول ۱۱-۱۰. شرایط جنینی که طی آن ممکن است MRI جنینی اندیکاسیون داشته باشد.	
مغز و نخاع	قفسه سینه
وسر، کولومبگالی	مالفورماسیون سیستمیک آدنوماتوئید مادرزادی
آرتری کوریوس کالوزوم	جداشدگی ریوی خارج لوبی
اختلالات حفره سپتوم پلاسدوم	کیست برونکوژنیک یا اتساع مادرزادی بیش از حد لوبها
هولوپروزنسفال	هرنی دیافراگماتیک
ناهنجاریهای حفره خلفی	افیوژنها
ناهنجاریهای قشر مغز یا ناهنجاریهای مهاجرتی	تودههای مدیاستینال
سفالوسل	ارزیابی آترزی مری
تودههای کیستیک یا توپر	ارزیابی هیپوپلازی ریوی ثانویه به فتق دیافراگم، الیگوهایدرآمنیوس،
ناهنجاریهای عروقی	توده قفسه سینه یا دیسپلازی اسکتی
هیدرآناسفالی	شکم، لگن و خلف صفاق
انفارکتها	ارزیابی توده کیستیک شکمی - لگنی
خونریزیها	ارزیابی تومور (تراتوم ساکروکوکسیژنال، نورویلاستوم، همانژیوم،
عوارض حاملگی دوقلوی مونوکوریونی	تودههای فوق کلیوی یا کلیوی)
نقایص لوله عصبی	ناهنجاری پیچیده اداری تناسلی (سندرم انسداد خروجی مثانه،
تراتوم ساکروکوکسیژنال	اکستروفی مثانه، اکستروفی کلواک)
آرتری ساکروم (تحلیل دمی)	ارزیابی ناهنجاریهای کلیوی با الیگوهایدرآمنیوس
سیرنوملیا	تشخیص ناهنجاریهای روده‌ای (ناهنجاریهای آنورکتال،
ناهنجاریهای ستون فقرات	انسدادهای پیچیده)
سابقه خانوادگی وجود ناهنجاری مغزی	عوارض دوقلویی مونوکوریونی
جمعده، صورت و گردن	مشخص کردن آناتومی عروقی قبل از درمان لیزری
مالفورماسیونهای لنفی - وریدی	ارزیابی موربیدیتی پس از مرگ یکی از دوقلوهای مونوکوریونی
همانژیومها	ارزیابی دوقلوهای به هم چسبیده
گواتر	ارزیابی جراحی جنینی
تراتومها	ارزیابی آناتومی مغز جنین قبل و بعد از دخالت جراحی
شکافهای صورتی	ارزیابی ناهنجاریهای جنینی که برای آنها برنامه جراحی داریم
ناهنجاریهای دیگر با احتمال انسداد راه هوایی	

■ تکنیک

تمام زنان باید یک فرم ارزیابی بی خطر بودن MRI را قبل از انجام معاینه پر کنند. این اطلاعات شامل موارد زیر است: ایمپلنتهای فلزی، پیس میکرها و دیگر وسایل حاوی فلز یا آهن که ممکن است در تصویربرداری اختلال ایجاد کنند (دانشکده رادیولوژی آمریکا، ۲۰۱۳). مصرف مکمل آهن ممکن است باعث ایجاد آرتیفکت در کولون شود ولی معمولاً کیفیت تصویر جنین را

گادولینیوم بیشتر در یک محیط بسته مانند ساک آمنیوتیک بماند، ناس تجزیه شدن یون سمی گادولینیوم بیشتر می شود. استفاده معمول از گادولینیوم توصیه نمی شود مگر آنکه مزایای بالقوه آن علیه داشته باشد (دانشکده رادیولوژی آمریکا، ۲۰۱۳). در بزرگسالان با بیماری کلیوی، این ماده کنتراست باعث عارضه نددیدی به نام فیبروز سیستمیک کلیوی می شود.

محدودیت خونرسانی که در ایسکمی، تومورهای سلولی یا لخته‌های خونی دیده می‌شود، ممکن است استفاده شود (Zaretsky, ۲۰۰۳b; Brugger, ۲۰۰۶). مواردی هم‌چنین شامل سکانس‌های ۳-۵mm، T₂ از مغز، برای به دست آوردن بیومتری سر و برآورد سن حاملگی با استفاده از دیامتر بای پاریتال و محیط سر بودند (Reichel, ۲۰۰۳).

■ ارزیابی آناتومیک جنین

هرگاه یک ناهنجاری جنین شناسایی شود، یافته‌ها از ارگان متأثر و دیگر ارگان‌ها باید دسته‌بندی شود. بنابراین، بررسی آناتومیک جنین معمولاً با معاینه با MRI تکمیل می‌شود. در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر اخیر، حدود ۹۵٪ اجزای آناتومیک توصیه شده توسط جامعه بین‌المللی سونوگرافی در زنان و زایمان، در هفته ۳۰ قابل مشاهده هستند (Millscher, ۲۰۱۳). شریان‌های آئورت و ریوی، سخت‌ترین ساختمان برای ارزیابی هستند. Zaretsky و همکاران (۲۰۰۳a) به طور مشابه دریافتند که به جز ساختمان‌های قلبی، ارزیابی سایر ساختمان‌های جنین در ۹۹٪ موارد امکان‌پذیر بود.

سیستم عصبی مرکزی

در ارزیابی ناهنجاری‌های مشخص داخل جمجمه‌ای تصویربرداری بسیار سریع T₂، کنتراست بافتی بسیار خوبی ایجاد می‌کند، و ساختمان‌های حاوی CSF، روشن یا هایپراینتنس دیده می‌شوند. این تصویربرداری جزئیات عالی از پوسترپورفوسا، ساختمان‌های خط وسط و کورتکس مغزی ایجاد می‌کند. تصاویر T₁ برای مشخص کردن خونریزی استفاده می‌شوند.

بیومتری CNS با استفاده از MRI قابل مقایسه با آنچه از سونوگرافی به دست می‌آید، است (Twikler, ۲۰۰۲). نوموگرام‌هایی برای ساختمان‌های داخل جمجمه‌ای متعددی شامل کورپوس کالوزوم و ورمیس مخچه منتشر شده است (Tilea, ۲۰۰۹; Garel, ۲۰۰۴).

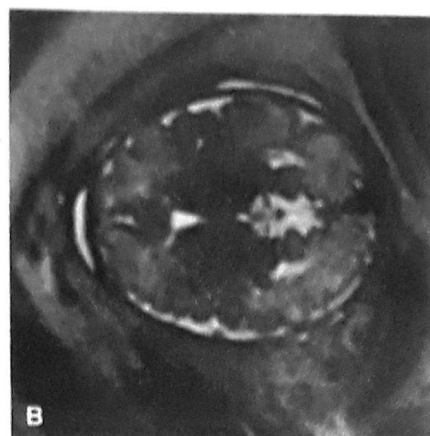
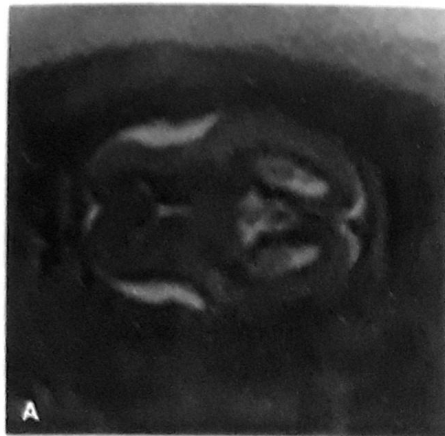
MRI اطلاعات ارزشمند بیشتری برای ناهنجاری‌های مغزی که در سونوگرافی به آنها مشکوک شده‌ایم در اختیار ما قرار می‌دهد (Li, ۲۰۱۲; Benacerraf, ۲۰۰۷). در مطالعات اولیه، MRI تشخیص را در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد تغییر داد و بر مدیریت ۱۵ تا ۵۰ درصد موارد نیز تأثیر گذاشت (Twikler, ۲۰۰۳; Simon, ۱۹۹۹b; Levine). اگر معاینات قبل از هفته ۲۴ انجام شود، احتمالاً اطلاعات بیشتری به ما می‌دهد. اخیراً، Griffiths و

تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. در بیش از ۴۰۰۰ مورد MRI انجام شده، در بیمارستان Parkland در طی ۱۵ سال گذشته، اضطراب مادری ناشی از کلاستروفوبیا و/یا ترس از دستگاه MRI در کمتر از ۱٪ موارد رخ داده است. برای کاهش اضطراب مادر در این گروه کوچک، تک‌دوز دیازپام ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم یا لورازپام ۱ تا ۲ میلی‌گرم، تجویز می‌شود.

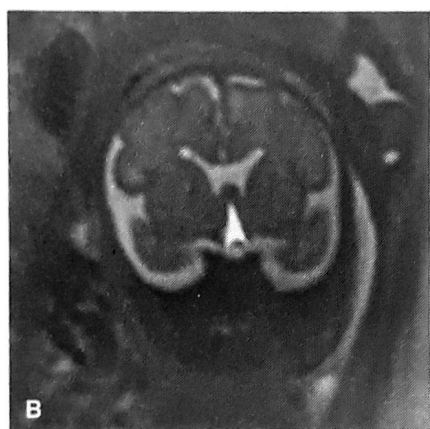
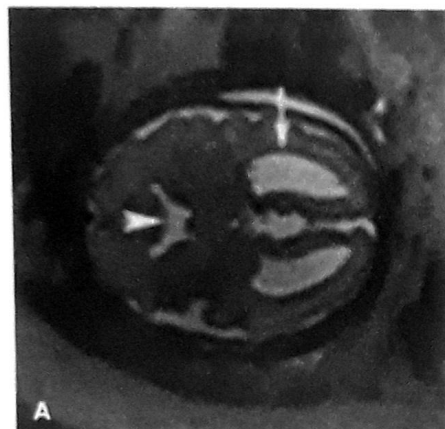
زنان در موقعیت خوابیده به پشت یا خوابیده به پهلو چپ قرار می‌گیرند. یک سیم‌پیچ در اکثر مواقع استفاده می‌شود تا پالس‌های رادیوفرکانس را فرستاده و دریافت کند. اما گاهی از سیم‌پیچ بدنی مطابق با سایز مادر برای تصویربرداری استفاده می‌شود. یک سری سه‌تایی از مکان‌یاب‌ها جهت به دست آوردن سطوح ساژیتال کروئال و اگزیتال مادر استفاده می‌شود. رحم بارداری در صفحه اگزیتال مادر نمایان می‌شود (قطعه ۷ میلی‌متر - فاصله صفر) (با روش T₂) به طور معمول این‌ها ممکن است با یک چرخیدن (Single-Shot Fast Spin Echo Sequence [SSFSE])، نیمه فوری توربو (Half-Fourier Acquisition Turbo Spin Echo [HASTE]) یا تصویربرداری سریع با استرحت (Rapid Acquisition Enhancement [RARE]) باشد که وابسته به دستگاه و کارخانه‌ی سازنده است. سپس یک تصویربرداری T₁ به عنوان مثال Spoiled Gradient Echo (SPGR) انجام می‌شود (ضخامت ۷mm، فاصله صفر). این روش‌های تصویربرداری به خصوص برای مشخص کردن آناتومی مادر و جنین مفید هستند.

تصاویر اورتوگونال از ساختمان‌های هدف مادر و جنین گرفته می‌شود. در این موارد ضخامت ۳-۵mm با فاصله صفر از یکدیگر در T₂ در سطوح کروئال، ساژیتال و اگزیتال انجام می‌شود. وابسته به آناتومی و ناهنجاری مشکوک زمینه‌ای، تصاویر T₁ برای ارزیابی خونریزی تحت حاد، چربی یا مکان ساختمان‌های طبیعی که در این سکانس‌ها روشن و سفید تصویر می‌شوند، مثل کبد و مکونیوم داخل کولون، استفاده می‌شود (Zaretsky, ۲۰۰۳b; Brugge, ۲۰۰۶).

تصاویر *Short T1 inversion recovery (STIR)* و frequency-selective fat-saturated T₂-weighted ممکن است در افتراق ساختمان‌هایی غیرطبیعی که میزان آب بافتی آنها مشابه بافت طبیعی است، کمک‌کننده باشد. به عنوان مثال برای مقایسه‌ی یک توده‌ی توراسیک با ریه‌ی طبیعی. DWI (Diffusion-Weighted imaging) برای ارزیابی



تصویر ۱۰-۵۴. تصاویر آگزیکال مغز جنین در هفته ۲۳ حاملگی. (A) و هفته ۳۳ (B). نشاندهنده افزایش شیارها و جیروس‌های مغزی در حین رشد و تکامل جنین است. این تصاویر با استفاده از سکانس Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo گرفته شده‌اند که نسبتاً به حرکت غیر حساس می‌باشد.



تصویر ۱۰-۵۵. دیس‌پلازی سیتوانتیک. آگزیکال (A) و کروئال (B). تصاویری که در هفته ۳۰ بارداری گرفته شده‌اند، فقدان حفره سیتوم پلاسیدوم (نوک بیکان) را در هر دو مورد تأیید می‌کنند. این مورد با ونتریکولومگالی خفیف (بیکان) نیز همراه است.

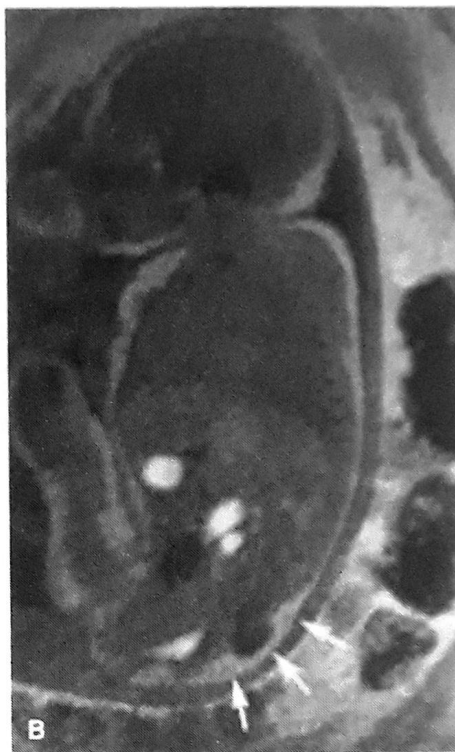
هیپوپلاستیک را نشان می‌دهد (تصویر ۱۰-۵۵). در سایر جنین‌ها، MRI ممکن است نشان‌دهنده آژنزی یا دیس‌ژنزی کوریوس کالوزوم یا ناهنجاری‌های مهاجرتی باشد (Li, ۲۰۱۲; Benacerraf, ۲۰۰۷; Twickler, ۲۰۰۳).

یکی دیگر از اندیکاسیون‌های انجام MRI جنینی ارزیابی وجود خونریزی داخل بطنی (IVH) است که در تصویر ۱۰-۴۳ نشان داده شده است. ریسک فاکتورهای IVH جنینی شامل این موارد است: یک ونتریکولومگالی آتپیک، ترومبوسیتوپنی نوزادی آلوایمیون، و یک حاملگی چندقلویی مونوکوریونی که با مرگ یکی از جنین‌ها، یا سندرم انتقال خون شدید بین دوقلوها، عارضه‌دار شده باشد (Hu, ۲۰۰۶). در صورتی که خونریزی شناسایی شود، مشخصات MRI ممکن است نشان‌دهنده ساختمان‌های درگیر و زمان تقریبی خونریزی باشد. در زمینه عفونت‌های مادرزادی جنینی، MRI درجات متغیری از اختلالات پارانشیم عصبی و رشد و تکامل نامناسب به دنبال آن را مشخص

همکارانش (۲۰۱۷) گزارش کردند که بررسی ناهنجاری‌های مشکوک مغزی جنین با MR یافته‌های بیشتری در قریب به ۵۰ درصد موارد مشخص کرده است و در ۲۰ درصد موارد پیش آگهی را تغییر داده است.

جنین‌هایی که ناهنجاری‌های مغزی دارند، تأخیر قابل ملاحظه‌ای در رشد و تکامل قشر مغز دارند. Levine و همکاران (۱۹۹۹a) نشان دادند که تصویربرداری MR به دقت جیروس‌ها و سولکوس‌های مغز را نشان می‌دهد (تصویر ۱۰-۵۴). سونوگرافی اجازه‌ای ارزیابی محدودی از ناهنجاری‌های مهاجرتی نامحسوس را می‌دهد و تصویربرداری MR بخصوص در اواخر بارداری، دقت بیشتری دارد.

در ونتریکولومگالی MRI به این دلیل استفاده می‌شود که مشخص کند آیا این یافته ایزوله است یا با دیس‌مورفولوژی‌های دیگر CNS همراه است. در موارد دیس‌پلازی سیتو-آپتیک، MRI فقدان سیتوم پلاسیدوم تأیید کرده و سیستم بینایی



تصویر ۵۶-۱۰. میلوسیستوسل انتهای در هفته ۳۶ بارداری. A. در این تصویر T₂ سازهتال، نخاع مسدود است و به داخل کیست انتهای (بیکان) برجسته شده است. B. همانطور که در این تصویر T₁ مشاهده می‌شود، مننگوسل و کیست انتهای با جری زیرجلدی (بیکان‌ها) و پوست پوشیده شده‌اند.

ناهنجاری‌های ارگان سیستم‌های دیگر در جنین با هرنی دیافراگماتیک به کار رفته است. این می‌تواند به خوبی تعیین‌کننده پیش‌آگهی جنین باشد (Kull, ۲۰۱۲). تصویربرداری MR همین‌طور برای ارزیابی حجم ریه در موارد دیس‌پلازی اسکلتی و الیگوهایدرآمنیوس طول کشیده ثانویه به بیماری کلیوی یا پارگی پرده‌ها کمک‌کننده است (Zaretsky, ۲۰۰۵; Messerschmidt, ۲۰۱۱).

شکم

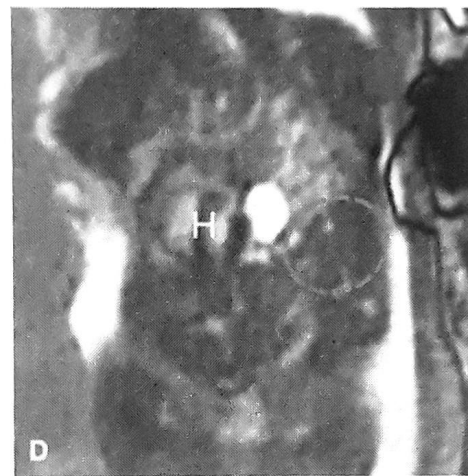
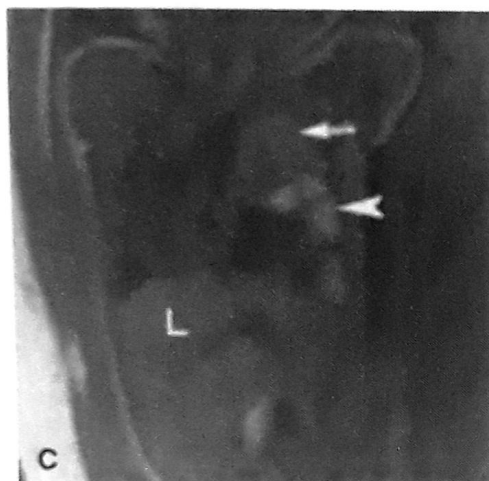
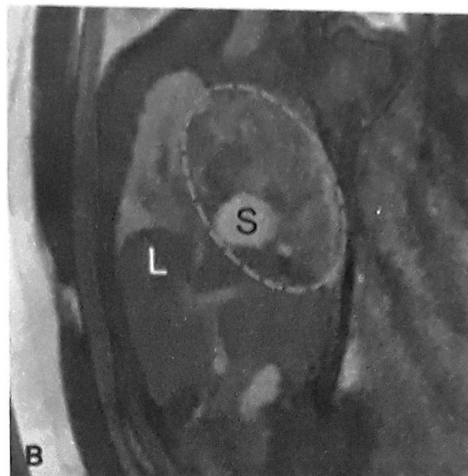
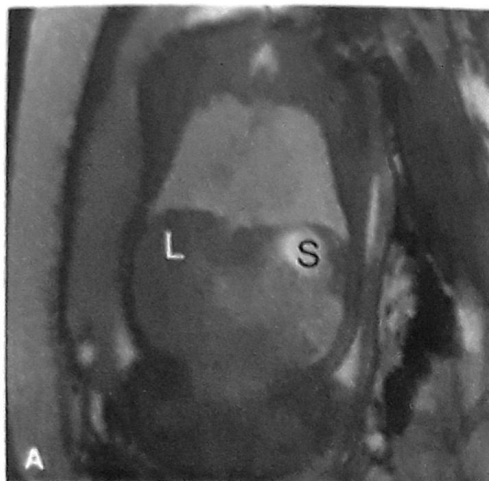
وقتی دید سونوگرافی اختلالات شکمی جنین به علت الیگوهایدرآمنیوس شدید، یا چاقی مادر محدود شده باشد، تصویربرداری MR مفید است (Caire, ۲۰۰۳; Hawkins و همکاران (۲۰۰۸) دریافتند که نبود سیگنال در یک مthane منقبض شده جنین، در سکانس T₂ با ناهنجاری‌های کلیوی کشنده همراه بوده است (تصویر ۵۸-۱۰). تفاوت در خصوصیات سیگنال بین مکنونوم موجود در کولون و ادرار موجود در مthane، ممکن است در تعیین ناهنجاری‌های سیستم شکمی کمک‌کننده باشد (Farhataziz, ۲۰۰۵). با توجه به الگوی قابل پیش‌بینی تجمع مکنونوم در دستگاه گوارش و افزایش سیگنال آن در سکانس T₁ MRI، ابزاری مکمل در تشخیص اختلالات دستگاه گوارش و تغییر

می‌کند (Soares de Oliveira- Szejnfeld, ۲۰۱۶).

جدای از ساختمان مغزی، دیس‌رافیسم نخاعی مظنون شامل نقایص لوله عصبی برای تصمیم‌گیری‌های جراحی می‌بایست مورد شناسایی قرار گیرد. تصویر ۵۶-۱۰ ترکیبی از دیس‌رافیسم کمپلکس پوشیده شده با پوست را همراه با اتصال به نخاع نشان می‌دهد. این مورد میلوسیستوسل انتهای از مداخله زودرس بعد از زایمان سود می‌برد.

قفسه سینه

بسیاری از ناهنجاری‌های قفسه سینه در حال حاضر با سونوگرافی هدفمند دیده می‌شوند. MRI می‌تواند در ارزیابی محل و اندازه ضایعه‌ی فضاگیر داخل قفسه سینه و ارزیابی حجم باقی‌مانده‌ی بافت ریوی کمک‌کننده باشد. MRI می‌تواند در تعیین نوع مالفورماسیون سیستمیک آدنوماتوئید مادرزادی و مشخص کردن خون‌رسانی جداشدگی ریوی کمک‌کننده باشد. در مورد هرنی دیافراگماتیک مادرزادی، MRI ممکن است برای تأیید و مشخص کردن ارگان‌های شکمی داخل توراکس کمک‌کننده باشد. این موارد شامل: حجم کبد هرئیه شده، و حجم بافت ریوی فشرده شده هم هست (تصویر ۵۷-۱۰) (Lee, ۲۰۱۳; Debus, ۲۰۱۱; Meholin-Ray, ۲۰۱۲). MRI همچنین برای ارزیابی



تصویر ۵۷-۱۰-۸. تصویر کروئال ریه‌های طبیعی در سکنس متعادل شده در هفته ۲۹ بارداری. کبد (L) و معده (S) زیر دیافراگم است. B. هرنی دیافراگماتیک مادرزادی سمت چپ (CDH) (بیضی نقطه چین) در سکنس متعادل هر هفته ۳۳ دیده می‌شود. C. سکنس T1 موقعیت زیر دیافراگمی کبد را تأیید می‌کند و روده کوچک (پیکان) و کولون محتوی مکونیوم (سر پیکان) را که به داخل قفسه سینه هزین شده است را بهتر مشخص می‌کند. D. تصویر دیگری از CDH سمت چپ در هفته ۲۲، است که فاقد ریه طبیعی است، قلب (H) در سمت راست قفسه سینه قرار گرفته و کبد بالا زده می‌باشد (بیضی نقطه چین).

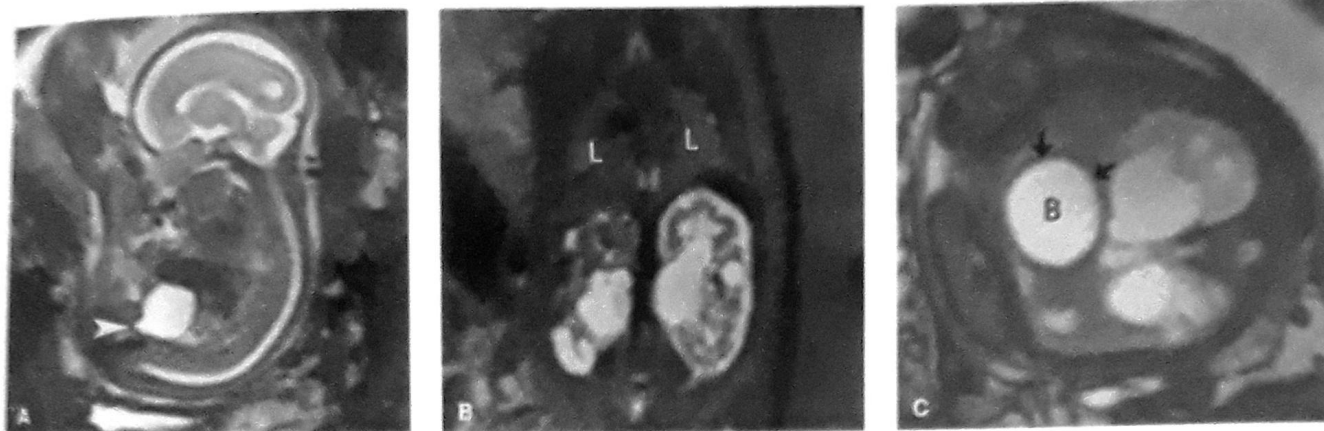
شکل‌های پیچیده کلوآکسی به شمار می‌رود (Furey، ۲۰۱۶). کلسیفیکاسیون‌های صفاقی مرتبط با پریتونیت مکونیوم در سونوگرافی به صورت یکنواخت دیده می‌شوند در حالی که سودوسیست‌ها و ناهنجاری‌های ایجاد شده در اثر مهاجرت مکونیوم با MRI بهتر مشخص می‌شوند.

کمدی جنین که پروسیجر EXIT قرار است انجام شود، MRI می‌تواند در مشخص کردن حدود ضایعه و گسترش و تأثیر آن روی حفره‌ی دهان، هایپوفارنکس و نای کمک‌کننده باشد (Lazer، ۲۰۱۲؛ Shiraishi، ۲۰۰۰؛ Ogamo، ۲۰۰۵؛ Hirose، ۲۰۰۳). در نهایت MRI می‌تواند شاخص کلی را جهت انجام پروسیجر EXIT که برای موارد میکروگنآشی شدید نیاز است،

کمدی جنین که پروسیجر EXIT قرار است انجام شود، MRI می‌تواند در مشخص کردن حدود ضایعه و گسترش و تأثیر آن روی حفره‌ی دهان، هایپوفارنکس و نای کمک‌کننده باشد (Lazer، ۲۰۱۲؛ Shiraishi، ۲۰۰۰؛ Ogamo، ۲۰۰۵؛ Hirose، ۲۰۰۳). در نهایت MRI می‌تواند شاخص کلی را جهت انجام پروسیجر EXIT که برای موارد میکروگنآشی شدید نیاز است،

■ کمک به درمان جنینی

بازایتر شدن اندیکاسیون‌های درمان جنین، MRI بیش از پیش برای مشخص کردن ناهنجاری‌های جنینی قبل از عمل استفاده می‌شود. در برخی مراکز قبل از سوزاندن آناستوزهای جفت با لیزر برای سندرم انتقال خون بین دوقلوها، MRI برای ارزیابی IVH و لوکومالاسی پری‌ونتریکلار انجام می‌شود (فصل ۴۵)



تصویر ۵۸-۱۰. A. تصاویر Sagittal short T1 inversion recovery (STIR) از یک جنین مبتلا به درجه پیشابراه خلفی در هفته ۲۳ بارداری. به انساع واضح پیشابراه خلفی (نوک پیکان) توجه کنید. B. در هفته ۳۱، تصویر کروئال پیشرفت هیدرونفروز شدید، تغییرات کیستیک در پارانشیم، هیدروپوتر و انهیدرآمنیوس را نشان می‌دهد. ریه‌ها (L) سیگنال کاهش یافته و کوچک دارند. C. سکانس تعادلی آگزیاال مثانه متسع (B) را همراه با دیواره ضخیم شده (پیکان‌ها) نشان می‌دهد.

خودکار و نیمه خودکار داده‌های کمی از تصاویر حجمی MRI از مغز جنین و جفت آنالیز داده‌های گسترده‌ای که قبلاً به صورت دستی به سختی امکان‌پذیر بود را ممکن می‌سازد (۲۰۱۶، Wang؛ ۲۰۱۷، Tourbier). با استفاده از MR چند پارامتری جفت در محیط زنده، به فهم عملکرد و پاتولوژی کمک می‌کند ولی خطری برای مادر و یا جنین ندارد. نهایتاً، گرچه اکوکاردیوگرافی بهترین روش در ارزیابی قلب جنین است، MRI برای آنالیز حجمی قلب کمک می‌کند و در ارزیابی آئورت که با سونوگرافی بررسی کامل آن مشکل است به کار می‌آید.

منابع

- Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 20:483, 1985
- Al-Kaff A, MacDonald SC, Kent N, et al: Delivery planning for pregnancies with gastroschisis: findings from a prospective national registry. *Am J Obstet Gynecol* 213(4):557.e1, 2015
- Altman RP, Randolph JG, Lilly JR: Sacroccygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section survey—1973. *J Pediatr Surg* 9:389, 1974
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134, May 2013, Reaffirmed 2015
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasound in pregnancy Practice Bulletin No. 175, December 2016
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of suboptimally dated pregnancies. Committee Opinion No. 688, March 2017a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Methods for estimating the due date. Committee Opinion No. 700, May 2017b
- American College of Radiology: Expert Panel on MR Safety: ACR guidance document on MR safe practices. *J Magn Reson Imaging* 37:501, 2013
- American College of Radiology and Society for Pediatric Radiology: ACR-SPR practice guideline for the safe and optimal performance of fetal magnetic reso-

محاسبه کند. (Morris، ۲۰۰۹؛ McArthur، ۲۰۱۲). درمان جنین در فصل ۱۶ بحث شده است.

■ جفت

اهمیت بالینی شناسایی زنان با جفت اکرتا در فصل ۴۱ بحث شده است. به طور معمول سونوگرافی جهت یافتن تهاجم جفت به میومتر استفاده می‌شود و MRI به عنوان روشی کمکی در مواردی که مشخص نیست به کار می‌رود. یافته‌هایی به نفع تهاجم عبارتند از: برآمده شدن کانونی، وجود باندهای تیره‌ی داخل جفتی در تصویربرداری T2 و هتروژن بودن جفت (Leyendecker، ۲۰۱۲). وقتی به عنوان روش کمکی استفاده می‌شود، حساسیت MRI برای تهاجم جفتی بالا است، با این حال تخمین عمق تهاجم سخت است. ریسک فاکتورهای بالینی و یافته‌های سونوگرافیک باید برای تحلیل تصاویر MRI در نظر گرفته شوند.

■ مفاهیم جدید

MR diffusion Tensor imaging و تراکتوگرافی به فهم بهتر رشد و تکامل عصبی و تعریف دقیق‌تر ناهنجاری‌ها و پاتولوژی آن کمک می‌کند (۲۰۱۵، Mitter؛ ۲۰۰۸، Kasprian). استخراج

فصل ۱۱



@khu_medical مایع آمنیونی

حاملگی همراه شود.

حجم طبیعی مایع آمنیونی

حجم مایع آمنیوتیک تقریباً از ۳۰ mL در هفته ۱۰ به ۲۰۰ mL در هفته ۱۶ و ۸۰۰ mL تا میانه سه ماهه سوم بارداری می‌رسد (Maggan, ۱۹۹۷; Brace, ۱۹۹۸). حدود ۹۸٪ این مایع آب است. یک جنین ترم کامل حدود ۲۸۰۰ mL آب دارد، جفت ۴۰۰ mL آب دارد و رحم در زمان ترم حاوی حدود ۴ لیتر آب است (Modena, ۲۰۰۴). کاهش غیرطبیعی مایع آمنیوتیک الیگوهیدرآمیوس نامیده می‌شود. در حالی که به افزایش آن هیدرآمیوس یا پلی‌هیدرآمیوس می‌گویند.

■ فیزیولوژی

در اوایل حاملگی، حفره آمنیون از مایعی پر شده است که ترکیب آن مشابه مایع خارج سلولی است. در طی نیمه اول حاملگی، عبور آب و دیگر مولکول‌های کوچک از آمنیون انجام می‌شوند (جریان ترانس ممبرانوس)، از عروق جنینی از سطح جفتی می‌گذرد (جریان اینتراممبرانوس) و در نهایت از پوست جنین می‌گذرد. تولید ادرار جنین بین هفته ۸ تا ۱۱ آغاز می‌شود، اما تا سه ماهه دوم بارداری، بخش قابل توجهی از مایع آمنیوتیک را تشکیل نمی‌دهد. این امر نشان‌دهنده آن است که چرا جنین‌هایی با ناهنجاری کشنده کلیوی تا بعد از هفته ۱۸ الیگوهیدرآمیوس شدید ندارند انتقال آب از طریق پوست جنین تا زمان کراتینیزاسیون بین هفته ۲۲ تا ۲۵ ادامه می‌یابد. این توجیه می‌کند که چرا شیرخواران خیلی پره‌ترم می‌توانند مایع قابل توجهی از طریق پوست از دست دهند.

با پیشرفت حاملگی، ۴ مسیر نقش مهمی در تنظیم حجم

حجم طبیعی مایع آمنیونی

فیزیولوژی

ارزیابی سونوگرافیک

هیدرآمیوس

الیگوهیدرآمیوس

الیگوهیدرآمیوس مرزی

عموماً همه بر این توافق دارند که بخش عمده مایع آمنیوتیک از عروق مادری تأمین می‌شود اما بعضی از نویسندگان معتقدند که بخشی از آن از ترشح ادراری جنین ایجاد می‌شود.

J. Whitridge Williams (1903)

هنگامی که ویلیامز این جملات را نوشته بود، بسیاری تصور می‌کردند کلیه جنین عملکرد ندارد. اما، از آن زمان، مطالب زیادی در مورد این مایع آمنیوتیک (*Liquor amnii*) چند عملکردی پیچیده آموخته شده است. مایع آمنیوتیک در بارداری چندین نقش دارد. تنفس جنینی مایع آمنیون برای رشد طبیعی ریه جنین لازم است و بلع آن سبب رشد و تکامل دستگاه گوارش (GI) جنین می‌شود. این مایع یک فضای فیزیکی برای حرکت جنین ایجاد می‌کند که برای رشدونمو طبیعی عضلانی - اسکلتی ضروری است. مایع آمنیوتیک از فشرده شدن بند ناف جلوگیری می‌کند، و جنین را در برابر تروما محافظت می‌کند. این مایع خواص باکتریواستاتیک دارد. اختلالات حجم مایع آمنیوتیک می‌تواند نشان‌دهنده اختلال در تولید یا گردش آن باشد مثل موارد پاتولوژی‌های زمینه‌ای جفتی یا جنینی. در صورتی که این مایع بیش از حد باشد، ممکن است با افزایش خطر عواقب ناگوار

جدول ۱-۱۱. تنظیم حجم مایع آمنیوتیک در اواخر بارداری		
مسیر	تأثیر بر حجم	حجم تقریبی روزانه (mL)
ادرار جنینی	تولید	۱۰۰۰
بلع جنینی	جذب	۷۵۰
تولید مایع از ریه‌های جنین	تولید	۳۵۰
جریان اینترامامبرانوس از عروق جنینی در سطح جفتی	جذب	۴۰۰
جریان ترانس مامبرانوس از غشای آمنیونی	جذب	بسیار اندک

■ اندازه‌گیری

از نظر علمی، اندازه‌گیری حجم دقیق مایع آمنیوتیک به ندرت برای اهداف غیر تحقیقاتی انجام می‌شود. گفته شده است که اندازه‌گیری مستقیم و روش‌های رقیق‌سازی ماده حاجب در مایع باعث شناسایی فیزیولوژی طبیعی زمینه‌ای شده است. این روش اندازه‌گیری‌ها برای مشخص کردن صحت ارزیابی‌های سونوگرافیک مایع آمنیونی به کار رفته‌اند. روش رقیق‌سازی ماده حاجب شامل تزریق مقدار مختصری ماده‌ی حاجب مثل آمینوهیوآورات به داخل حفره‌ی آمنیون تحت هدایت سونوگرافی است. سپس مایع آمنیوتیک برای مشخص کردن غلظت ماده حاجب نمونه‌گیری می‌شود و به این ترتیب می‌توان حجمی از مایع که در آن رقیق شده است را تخمین زد.

Wolf و Brace (۱۹۸۹) ۱۲ مطالعه را که طی دهه ۱۹۶۰

انجام شده بودند، و در آنها حجم مایع آمنیوتیک با این روش اندازه‌گیری می‌شد را بررسی کردند. با وجود اینکه حجم مایع آمنیونی در طی حاملگی افزایش می‌یافت، آنها متوجه شدند که میزان میانگین در طی هفته‌های ۲۲ تا ۳۹ تغییر چندانی نداشت و حدوداً ۷۵۰ mL بود. اختلاف قابل توجهی در هر هفته از حاملگی به خصوص در میانه سه ماهه سوم وجود داشت. در این زمان، صدک ۵، ۳۰۰ mL و صدک ۹۵ حدود ۲۰۰۰ mL بود. برعکس، Magann و همکاران (۱۹۹۷) از روش رقیق‌سازی ماده‌ی حاجب استفاده کردند و متوجه شدند که حجم مایع آمنیوتیک با پیشرفت حاملگی افزایش می‌یابد. به طور خاص، متوسط مایع آمنیونی بین ۲۲ تا ۳۰ هفته، ۴۰۰ mL و پس از آن ۲ برابر می‌شد و میانگین ۸۰۰ mL داشت. حجم در این سطح تا ۴۰ هفته‌گی باقی می‌ماند و سپس هر هفته پس از آن ۸٪ کاهش می‌یافت. این دو گزارش در استفاده از روش رگرسیون متفاوت بودند و

مایع آمنیوتیک پیدا می‌کنند (جدول ۱-۱۱). در درجه اول، ادرار جنینی، منشأ اصلی مایع آمنیوتیک در نیمه دوم بارداری است. در زمان ترم تولید ادرار جنین ممکن است به بیش از ۱ لیتر در روز برسد به طوری که تمام مایع آمنیوتیک روزانه به گردش کامل درمی‌آید. اسمولالیت ادرار جنین به طور قابل توجهی نسبت به پلاسمای مادر و پلاسمای جنین هیپوتونیک است و بیشتر مشابه اسمولالیت مایع آمنیوتیک است. به طور اختصاصی، اسمولالیت پلاسمای مادر و جنین حدود ۲۸۰ mOsm/mL است در حالی که اسمولالیت مایع آمنیوتیک حدود ۲۶۰ mOsm/L است. این هیپوتونیسیت مایع آمنیوتیک علت انتقال قابل توجه مایع به صورت اینترامامبرانوس به درون عروق جنین در سطح جفتی است. این سرعت انتقال تا ۴۰۰ mL در روز می‌رسد و دومین تنظیم‌کننده حجم مایع آمنیوتیک است (Mann، ۱۹۹۶). در زمان دهیدراتاسیون مادر، افزایش اسمولالیت‌ی مادر باعث انتقال مایع از جنین به مادر می‌شود و این به نوبه‌ی خود باعث انتقال مایع از آمنیون به جنین می‌شود (Moore، ۲۰۱۰).

سومین منشأ مهم مایع آمنیوتیک و تنظیم آن دستگاه تنفسی است. حدود ۳۵۰ میلی‌لیتر مایع درون ریه‌ها روزانه در اواخر بارداری تولید می‌شود و نیمی از آن بلافاصله بلعیده می‌شود. در آخر، بلع جنین، مکانیسم اولیه برای جذب مایع آمنیوتیک است که روزانه ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر است (Mann، ۱۹۹۶). اختلال بلع، ثانویه به اختلال سیستم عصبی مرکزی یا انسداد دستگاه گوارش، ممکن است باعث هیدرامنیوس قابل توجه شود. مسیرهای دیگر (جریان ترانس مامبرانوس و جریان از پوست جنین) مسئول قسمت کوچک‌تری از انتقال مایع در نیمه دوم حاملگی هستند.

جینی، به طور مشابه عمق ۲cm را برای عمیق‌ترین پاکه‌ی عمودی منفرد، به عنوان نشان‌دهنده‌ی حجم نرمال مابع آمنیوتیک، در نظر گرفته است. این مبحث با جزئیات در فصل ۱۷ آمده است.

اندکس مابع آمنیوتیک

مشابه اندازه‌گیری عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد، پروب سونوگرافی عمود به زمین و موازی محور طولی زن حامله قرار می‌گیرد. رحم به چهار ربع مساوی تقسیم می‌شود (ربع فوقانی و تحتانی چپ و راست). AFI مجموع عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد در هر یک از این چهار ربع است.

تفاوت اندازه‌گیری AFI در یک معاینه‌گر در دفعات مختلف ۱cm و بین معاینه‌گرهای متفاوت ۲cm است. تفاوت‌های بزرگ‌تری وقتی میزان مابع آمنیوتیک بیش از حد طبیعی باشد، مشاهده می‌شود (Moore، ۱۹۹۰؛ Rutherford، ۱۹۸۷). یک گایدلاین مفید این است که AFI حدود ۳ برابر عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد مشاهده شده است (Hill، ۲۰۰۳).

تشخیص اینکه آیا AFI در محدوده‌ی طبیعی است می‌تواند مبتنی بر یک حدود عددی آماری یا براساس صدک‌های مرجع اختصاصی برای سن حاملگی باشد. محدوده‌ای که AFI معمولاً طبیعی در نظر گرفته می‌شود، ۵ تا ۲۴ یا ۲۵ سانتی‌متر است و مقادیر بالاتر و پایین‌تر به ترتیب نشان‌دهنده‌ی هیدرآمنیوس و الیگوهیدرآمنیوس هستند. حد فوقانی ۲۴cm در مدارک اجماعی استفاده می‌شود (ACOG، ۲۰۱۶؛ Reddy، ۲۰۱۴). مرز ۲۵cm اغلب در مورد مطالعات تحقیقاتی به کار می‌رود (Pri-Paz؛ ۲۰۱۷؛ Luo؛ ۲۰۱۷؛ Kahn؛ ۲۰۱۷؛ Moore و Cayle؛ ۱۹۹۰). منحنی‌های نرمال برای مقادیر AFI براساس ارزیابی‌های مقطعی حدود ۸۰۰ حاملگی بدون عارضه را منتشر کردند. میانگین AFI بین ۱۲ تا ۱۵ سانتی‌متر از هفته ۱۶ تا ۴۰ است. مطالعات دیگر نوموگرام‌هایی با میانگین مشابه منتشر کرده‌اند (Machado، ۲۰۰۷؛ Hinh؛ ۲۰۰۵). تصویر ۱۱-۱ این مقادیر مرجع نوموگرام AFI را در ارتباط با مقادیر معمول استفاده شده برای هیدرآمنیوس و الیگوهیدرآمنیوس نشان می‌دهد.

هیدرآمنیوس

این مورد افزایش غیرطبیعی در حجم مابع آمنیوتیک است و در ۱

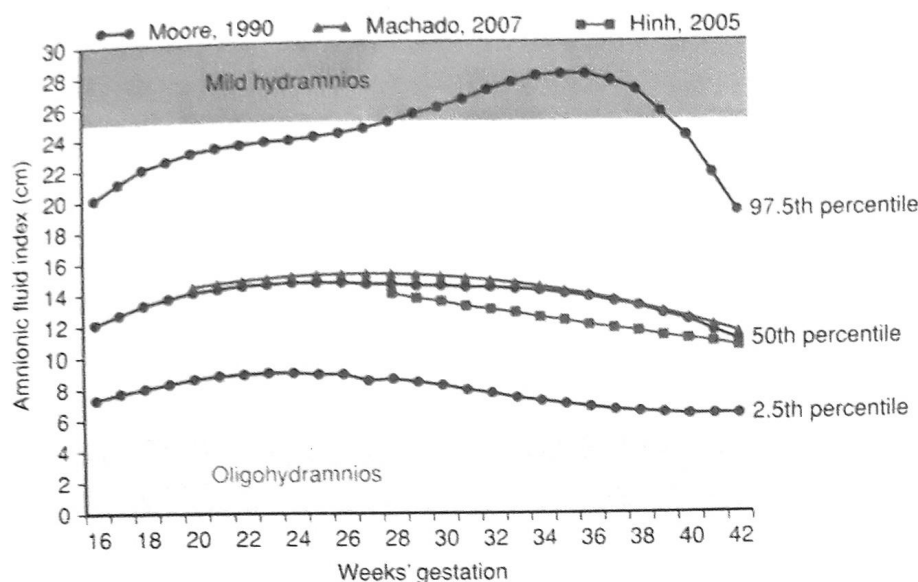
علی‌رغم نتیجه‌گیری غیرمشابه، هر دو محدوده‌ی طبیعی وسیعی برای حجم مابع آمنیوتیک به خصوص سه ماهه سوم تعیین کردند. این تنوع همچنین با استفاده از روش‌های سونوگرافیک هم‌سناسایی شده است.

■ ارزیابی سونوگرافیک

ارزیابی حجم مابع آمنیوتیک جزئی از سونوگرافی استاندارد انجام شده در سه ماهه دوم و سوم است (فصل ۱۰). حجم به طور معمول با استفاده از روش نیمه کمی ارزیابی می‌شود، (با اندازه‌گیری یک پاکه یا اندازه‌ی اندکس مابع آمنیوتیک [AFI] (Phelan، ۱۹۸۷). هر دو اندازه‌گیری تجدیدپذیر و در زمینه اختلالات مابع به صورت سریالی طی زمان پیگیری می‌شود تا روند را ارزیابی کرده و به ارتباط بین پرسنل کمک کند. به این دلایل، ارزیابی نیمه کمی مابع آمنیون بر ارزیابی‌های کیفی یا ذهنی ترجیح داده می‌شود (ACOG، ۲۰۱۶). با استفاده از هر دو روش، پاکه مابع می‌بایست حداقل عرض 1cm داشته باشد تا کافی به حساب آید. بخش‌های جینی یا حلقه‌های بند ناف ممکن است در پاکه قابل مشاهده باشند، اما در اندازه‌گیری محاسبه نمی‌شوند. داپلر رنگی معمولاً برای اطمینان از اینکه بند ناف در اندازه‌گیری محاسبه نشده است، استفاده می‌شود.

عمیق‌ترین پاکه منفرد

این مورد همچنین بزرگترین پاکه عمودی مابع آمنیوتیک نیز نامیده می‌شود. پروب سونوگرافی به صورت عمود بر کف و موازی با محور بلند زن حامله نگه داشته می‌شود. در سطح ساجیتال، بزرگ‌ترین پاکه عمودی مابع مشخص می‌شود. پاکه مابع ممکن است حاوی بخش‌هایی از جنین لوپ‌های بند ناف باشد که این‌ها در اندازه‌گیری وارد نمی‌شوند. محدوده‌ای که برای عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد طبیعی در نظر گرفته می‌شود، ۲ تا ۸ سانتی‌متر است و حدود بالا و پایین‌تر از آن به ترتیب هیدرآمنیوس و الیگوهیدرآمنیوس را نشان می‌دهد. این حدود براساس داده‌های Chamberlain و همکارانش (۱۹۸۴) و تعیین صدک ۳ و ۹۷ مشخص شده‌اند. وقتی در حال ارزیابی حاملگی دوقلو یا چندقلو هستیم، عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد در هر ساک حاملگی اندازه‌گیری می‌شود و محدوده‌ی طبیعی همان ۲ تا ۸ سانتی‌متر است (Hernandez، ۲۰۱۲؛ جامعه پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۳). پروفایل بیوفیزیکی



تصویر ۱-۱۱. اندکس مایع آمنیوتیک (AFI) با توجه به نوموگرام‌های سن حاملگی و مقادیر آستانه. منحنی‌های آبی نشان‌دهنده میزان صدک‌های ۵۰، ۲/۵ و ۹۷/۵ برای AFI براساس نوموگرام Moore (۱۹۹۰) هستند. منحنی‌های قرمز و برنز اندازه صدک ۵۰ برای AFI به ترتیب براساس Machado (۲۰۰۷) و Hinh و Ladinsky (۲۰۰۵) هستند. مناطق رنگ شده با سایه آبی کمرنگ و زرد به ترتیب نشان‌دهنده هیدرآمنیوس و الیگوهایدرآمنیوس هستند.

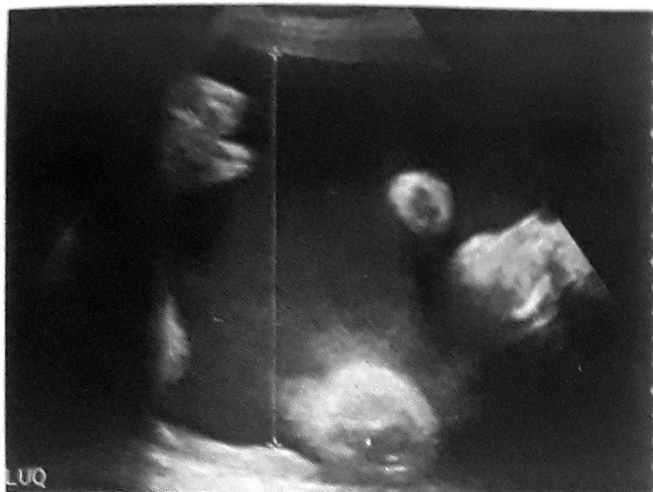
متوسط و $\geq 12\text{cm}$ هیدرآمنیوس شدید در نظر گرفته می‌شود. (تصویر ۳-۱۱) به طور کلی هیدرآمنیوس شدید، بیشتر امکان دارد که یک اتیولوژی زمینه‌ای و عواقب ناگوار داشته باشد، نسبت به هیدرآمنیوس خفیف که معمولاً ایدیوپاتیک و خوش‌خیم است.

■ اتیولوژی

علل زمینه‌ای هیدرآمنیوس شامل ناهنجاری‌های جنینی (ناهنجاری‌های ساختمانی یا سندرم‌های ژنتیکی هر دو) در ۱۵٪ موارد و دیابت در ۲۰-۱۵٪ موارد است (جدول ۲-۱۱). عفونت مادرزادی و آلوایمونیزاسیون سلول‌های قرمز خون و کوریوآنژیوم جفتی علل کمتر شایع هستند. عفونت‌ها که ممکن است با هیدرآمنیوس خود را نشان دهند شامل سیتومگالوویروس، توکسوپلاسموز، سیفلیس و پاروویروس است. هیدرآمنیوس اغلب جزئی از هیدروپس جنینی است و بسیاری از علل بالا (آنومالی خاص، عفونت‌ها، آلوایمونیزاسیون) می‌توانند باعث جفت و جنین هیدروپیک شوند. پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای در این موارد پیچیده است ولی اغلب اوقات به علت یک مشکل قلبی با برون‌ده بالا است. آنمی شدید جنین یک مثال کلاسیک است. به

تا ۲ درصد حاملگی‌های تک قلبی وجود دارد (Dashe, ۲۰۰۲; Khan, ۲۰۱۷; Pri-Paz, ۲۰۱۲). پلی‌هیدرآمنیوس هم در بارداری چند قلبی شایع‌تر است (Hernandez, ۲۰۱۲). هیدرآمنیوس زمانی مورد شک قرار می‌گیرد که اندازه رحم نسبت به سن حاملگی بزرگ‌تر باشد. رحم ممکن است سفت احساس شود و لمس بخش‌های کوچک جنین یا شنیدن صداهای قلب جنین ممکن است سخت باشد. یک مورد شدید در تصویر ۲-۱۱ نشان داده شده است.

هیدرآمنیوس ممکن است با توجه به شدت دسته‌بندی شود. این دسته‌بندی به طور اولیه در تحقیقات برای دسته‌بندی خطرات استفاده شده است. گروه‌های متعددی هیدرآمنیوس را خفیف تلقی می‌کنند، در صورتی که AFI بین ۲۵ تا ۲۹/۹ سانتی‌متر باشد. اگر بین ۳۰ تا ۳۴/۹ سانتی‌متر باشد متوسط و اگر بیش از ۳۵cm باشد، شدید تلقی می‌شود (Luo, ۲۰۱۶; Odibo, ۲۰۱۶; Lazebnik, ۱۹۹۹; Pri-Paz, ۲۰۱۲). هیدرآمنیوس خفیف شایع‌ترین است و حدود ۲/۳ موارد را تشکیل می‌دهد. هیدرآمنیوس متوسط ۲۰٪ موارد و هیدرآمنیوس شدید حدود ۱۵٪ موارد را تشکیل می‌دهد. در استفاده از اندازه عمیق‌ترین پاکه منفرد مایع، ۸-۹/۹cm، خفیف، ۱۰-۱۱/۹cm



تصویر ۳-۱۱. سونوگرافی از هیدرآمنیوس شدید در هفته ۳۵ حاملگی عارضه‌دار با استنوز قنات مغزی جنین. این پاکه از مایع آمنیونی، بیش از ۱۵cm است و اندکس مایع آمنیونی حدود ۵۰ cm اندازه‌گیری شده است.

توجهی افزایش می‌یابد (Dashe, ۲۰۰۲, Pri-Paz, ۲۰۱۲). میزان شدت هیدرآمنیوس با احتمال جنین ناهنجار ارتباط دارد (Lazebnik, ۱۹۹۹, Pri-Paz Many, ۲۰۱۲). در بیمارستان پارکلند شیوع شیرخوار ناهنجار با هیدرآمنیوس خفیف ۸٪، متوسط ۱۲٪ و در موارد هیدرآمنیوس شدید بیش از ۳۰٪ بود (Dashe, ۲۰۰۲). اگر ناهنجاری با سونوگرافی هدف‌دار مشخص نمی‌شد، احتمال مشاهده‌ی ناهنجاری مائور در هنگام تولد، ۱ تا ۲ درصد موارد هیدرآمنیوس متوسط یا خفیف و بیش از ۱۰٪ در موارد هیدرآمنیوس شدید بود. احتمال کشف یک ناهنجاری زمینه‌ای بعد از زایمان از ۹ درصد در دوره قبل از تولد تا ۲۸ درصد بین شیرخواران یک سال به بالا متفاوت است (۲۰۰۹, Dorleijn, ۲۰۱۲, Abele). ریسک ناهنجاری به خصوص در موارد هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک واضح، افزایش می‌یابد. ریسک ناهنجاری‌های به خصوص در موارد هیدرآمنیوس همراه با محدودیت رشد جنین بالاست (Lazebnik, ۱۹۹۹).

با وجود اینکه ناهنجاری‌های مایع آمنیوتیک با مالفورماسیون‌های جنینی همراهی دارد، برعکس آن معمولاً صادق نیست. در یک مطالعه‌ی اسپانیایی مالفورماسیون‌های مادرزادی که بیش از ۲۷/۰۰۰ شیرخوار با ناهنجاری را بررسی



تصویر ۲-۱۱. هیدرآمنیوس شدید. ۵۵۰۰ mL مایع آمنیوتیک در زمان زایمان اندازه‌گیری شد.

علت تنوع اتیولوژی‌های هیدرآمنیوس، درمان هیدرآمنیوس هم متنوع است و اغلب با توجه به اتیولوژی زمینه‌ای طراحی می‌شود.

آنومالی‌های مادرزادی

آنومالی‌های منتخب و مکانیسم احتمالی که سبب هیدرآمنیوس می‌شود، در جدول ۱۱-۲ نشان داده شده‌اند. بسیاری از این ناهنجاری‌ها در فصل ۱۰ بحث شده‌اند. به علت این همراهی، یافتن هیدرآمنیوس یک اندیکاسیون برای سونوگرافی هدفمند است. در صورت مشاهده‌ی ناهنجاری جنین هم‌زمان با هیدرآمنیوس، آمنیوسنتز و آنالیز ریز آرایه کروموزومی (CMA) باید در نظر گرفته شود، چرا که شانس آنوپلوئیدی به طور قابل

جدول ۲-۱۱. هیدرآمنیوس: شیوع و علل همراه - میزان‌ها برحسب درصد

(۲۰۱۲)	Dashe (۲۰۰۲)	Biggio (۱۹۹۹)	Many (۱۹۹۵)	Golan (۱۹۹۳)	
Pri-Paz	n=۶۷۲	n=۳۷۰	n=۲۷۵	n=۱۴۹	
n=۶۵۵					
۲	۱	۱	۱	۱	شیوع
					اندکس مایع آمنیونی
۶۴	۶۶	-	۷۲	-	خفیف (۲۵-۲۹/۹cm)
۲۱	۲۲	-	۲۰	-	متوسط (۳۰-۳۴/۹cm)
۱۵	۱۲	-	۸	-	شدید (> ۳۵cm)
					علت
۵۲	۸۲	۷۲	۶۹	۶۵	ایدیوپاتیک
۳۸ ^a	۱۱ ^a	۸	۱۵ ^a	۱۹	آنومالی
					جنینی ^a
۱۸	۷	۲۰	۱۸	۱۵	دیابت

a: یک رابطه قابل توجه بین شدت هیدرآمنیوس و احتمال ناهنجاری جنین وجود دارد.

دسته‌بندی می‌شود. در مطالعه‌ی حدود ۲۰۰۰ حاملگی دوقلو، Hernandez و همکاران (۲۰۱۲) در ۱۸٪ حاملگی‌های مونوگوریونی و دی‌گوریونی، هیدرآمنیوس یافتند. مانند حاملگی‌های تک‌قلو، هیدرآمنیوس شدید با ناهنجاری‌های جنین ارتباط قوی‌تر داشت. در حاملگی مونوگوریونی، هیدرآمنیوس یک ساک و الیگوهیدرآمنیوس ساک دیگر، به عنوان کرایتریای تشخیصی سندرم انتقال خون بین دوقلوها (TTTS) در نظر گرفته می‌شود که در فصل ۴۵ بحث شده است. هیدرآمنیوس جداگانه در یک ساک نیز می‌تواند منجر به این سندرم شود (Chon, ۲۰۱۴). در صورت عدم وجود TTTS، هیدرآمنیوس معمولاً خطر بارداری را در دوقلوهای فاقد آنومالی افزایش نمی‌دهد (Hernandez, ۲۰۱۲).

هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک

این مورد حدود ۷۰ درصد موارد هیدرآمنیوس را تشکیل داده و بنابراین در یک درصد بارداری‌ها تشخیص داده می‌شود (۲۰۱۶، Wiegand؛ ۲۰۱۲، Pri-Ponz؛ ۱۹۹۹، Panting-Kemp). هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک در سونوگرافی اواسط سه ماهه به ندرت تشخیص داده می‌شود و اغلب یافته‌ای تصادفی است که در مراحل بعدی بارداری مشخص می‌شود. سن بارداری در زمان

کرده بود، فقط ۴٪ هیدرآمنیوس داشتند و ۳٪ الیگوهیدرآمنیوس داشتند (Martinez-Frias, ۱۹۹۹).

دیابت قندی

غلظت گلوکز مایع آمنیوتیک در زنان دیابتی بالاتر از غیردیابتی‌هاست و ایندکس مایع آمنیونی، ممکن است با غلظت گلوکز مایع آمنیونی ارتباط داشته باشد (Dashe, ۲۰۰۰؛ Spellacy, ۱۹۷۳؛ Weiss, ۱۹۸۵). این یافته از این تئوری دفاع می‌کند که هایپرگلیسمی مادر باعث هایپرگلیسمی جنین و دیورز اسموتیک جنین به داخل مایع آمنیونی می‌شود. گفته شده که غربالگری مجدد برای دیابت حاملگی در بارداری‌های با هیدرآمنیوس مفید نخواهد بود، چرا که نشان داده شده که نتایج تست تحمل گلوکز در سه ماهه دوم طبیعی خواهد بود (Frank Wolf, 2017).

حاملگی چندقلویی

هیدرآمنیوس معمولاً در حاملگی‌های چندقلویی در صورتی در نظر گرفته می‌شود که عمیق‌ترین پاکه آمنیونی منفرد ۸cm یا بیشتر باشد. در صورتی که عمق پا که حداقل ۱۰cm باشد به عنوان متوسط و اگر حداقل ۱۲cm باشد، به عنوان شدید

مکانیسم	مثال‌هایی از ناهنجاری
اختلال بلع (CNS)	انانسفالی
	هیدرآنانسفالی
	هولوپروزنسفالی
اختلال بلع (کرانیوفاسیال)	شکاف لب / کام
	میکروگنآشی (چانه کوچک)
فشار یا انسداد تراشه	اختلال وریدی لنگاتیک در گردن
	^a CHAOS
علل مربوط به قفسه سینه (انحراف مדיاستن)	هرنی دیافراگمی ^a
	مالفورماسیون آدنوماتوئید سیستیک ^a
	جداشدگی ریوی ^a
وضعیت با برون ده قلبی بالا	آنومالی ایشتین ^a
	تترالوژی فالوت همراه با فقدان دریچه ریوی ^a
	تیروتوکسیکوز ^a
علل عملکردی قلب	کاردیومیوپاتی، میوکاردیت ^a
آریتمی قلبی	تاکی آریتمی ^a : فلوتر دهلیزی، فیبریلاسیون دهلیزی، تاکیکاردی فوق
	بطنی
	برادی آریتمی ^a : بلوک قلبی
انسداد دستگاه گوارش	آترزی مری
	آترزی دئودنوم
	انسداد محل اتصال حالب به لگنچه (دهیدرآمیوس متناقص) ^a
کلیه - دستگاه ادراری	سندرم بارت
	آرتروگریپوز، سکانس آکینزی
علل عصبی یا عضلانی	دیستروفی میوتونیک
	تراتوم ساکروکوکسیژنال ^a
علل نئوپلاستیک	نفروم مزوبلاستیک ^a
	کورویوآنژیوم جفتی ^a

^a خطر هیدروپس دارند.

CHAOS = سکانس انسداد مادرزادی راه هوایی فوقانی

خاص، هیدرآمیوس ایدیوپاتیک در ۸۰ درصد موارد خفیف است و بهبود در بیشتر از یک سوم موارد بارداری‌هایی که چنین مشکلی را دارند، رخ می‌دهد (Wiegand, ۲۰۱۶; Odibo, ۲۰۱۶). هیدرآمیوس خفیف ایدیوپاتیک معمولاً یک یافته خوش‌خیم است و عواقب حاملگی معمولاً خوب هستند.

تشخیص سونوگرافیک این یافته معمولاً بین ۳۲ و ۳۵ هفته می‌باشد (Wiegand, ۲۰۱۶; Odibo, ۲۰۱۶; Abele, ۲۰۱۲). اگرچه این تشخیص با رد بقیه موارد داده می‌شود، یک اختلال زمینه‌ای جنینی متعاقب پیشرفت سن بارداری به خصوص اگر هیدرآمیوس شدید شود، ظاهر می‌شود. در فقدان یک علت

■ عوارض

در غیر از مواردی که هیدرآمنیوس شدید است یا به سرعت ایجاد شده، علائم مادری ناشایع هستند. در هیدرآمنیوس مزمن، مایع به تدریج جمع می‌شود، و زن حامله ممکن است اتساع شکمی را با ناراحتی کمی احساس کند. هیدرآمنیوس حاد، معمولاً زودتر در حاملگی ایجاد می‌شود. ممکن است باعث تولد پره‌ترم قبل از هفته ۲۸ شود یا علائم آن قدر ناتوان‌کننده شوند که نیاز به مداخله وجود داشته باشد.

علائم ممکن است به علت فشار بالای رحم متسع شده یا فشار بر ارگان‌های مجاور باشد. وقتی اتساع بسیار شدید است. مادر ممکن است دچار دیس‌پنه یا ارتوپنه شود و تنها بتواند در وضعیت عمودی راحت‌نفس بکشد (تصویر ۲-۱۱). ادم ممکن است به علت فشار رحم متسع بر روی سیستم وریدی ایجاد شود و معمولاً در اندام‌های تحتانی، وولو و جداره‌ی شکم شدیدتر است. به طور نادر، ممکن است الیگوری به علت فشار رحم بزرگ شده بر حالب و در نتیجه انسداد حالب، ایجاد شود (فصل ۵۳). عوارض مادری، مانند این موارد، معمولاً با هیدرآمنیوس شدید به دنبال یک علت زمینه‌ای ایجاد می‌شوند.

عوارض مادری همراه با هیدرآمنیوس شامل جداشدگی جفت، اختلال عملکرد رحم حین زایمان، و خونریزی پس از زایمان، هستند. خوشبختانه جداشدگی جفت ناشایع است. این امر ممکن است ناشی از برداشت سریع فشار از روی رحم متسع به دنبال پارگی پرده‌ها و یا کاهش درمانی مایع آمنیوتیک باشد. در پارگی زودرس پرده‌ها، معمولاً جداشدگی جفت روزها یا هفته‌ها پس از آمنیورکسیس رخ می‌دهد. اختلال عملکرد رحم ثانویه به اتساع بیش از حد، می‌تواند موجب آتونی پس از زایمان و به دنبال آن خونریزی پس از زایمان شود.

■ نتایج حاملگی

برخی عواقب ناگوار حاملگی که در هیدرآمنیوس افزایش می‌یابند، عبارتند از: میزان زایمان سزارین، وزن تولد بیش از ۴۰۰۰ گرم، و مهم‌تر از همه، افزایش مرگ‌ومیر پری‌ناتال. بارداری‌هایی که هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک دارند در ۲۵ درصد موارد با وزن تولد بیشتر از ۴۰۰۰g همراه هستند و احتمال این عارضه در صورتی که هیدرآمنیوس متوسط یا شدید باشد، بیشتر می‌شود (۲۰۱۶). (Luo, ۲۰۱۶; Odibo, ۲۰۱۶; Wiegand, ۲۰۱۶). پایه و اساس این ارتباط این است که جنین‌های بزرگتر به دلیل حجم توزیع

بیشترشان، برون‌ده ادراری بیشتری دارند و ادرار جنین بیشترین سهم را در حجم مایع آمنیوتیک دارد. میزان زایمان سزارین نیز در بارداری‌هایی که هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک دارند با میزان گزارش شده ۳۵ تا ۵۵ درصد بالاتر است (۲۰۱۶; Odibo, ۲۰۱۷; Khan, ۲۰۰۹; Dorleijn).

سوالی که پاسخ داده نشده است این است که آیا هیدرآمنیوس به تنهایی احتمال مرگ و میر پری‌ناتال را افزایش می‌دهد. بعضی مطالعات هیچ افزایشی در میزان مرده‌زایی یا مرگ نوزادی در بارداری‌های همراه با هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک پیدا نکرده‌اند در حالی که بعضی دیگر احتمال بیشتر را نشان دادند (۲۰۱۶; Wiegand, ۲۰۱۵; Pilliod, ۲۰۱۷; Khan). با استفاده از داده‌های گواهی تولد از ایالت کالیفرنیا، Pilliod و همکارانش (۲۰۱۵) در ۰/۴ درصد بارداری‌های تک قلو، بدون ناهنجاری، هیدرآمنیوس را پیدا کردند و این بارداری‌ها میزان مرده‌زایی بسیار بالاتری داشتند. در هفته ۳۷ بارداری، احتمال مرده‌زایی در بارداری‌های هیدرآمنیوس هفت برابر بیشتر بود. در هفته ۴۰، این احتمال ۱۰ برابر بیشتر شد و ۶۶ درصد تولد در مقایسه با ۶ درصد هر ۱۰۰۰۰ تولد بدون هیدرآمنیوس بود.

به نظر می‌رسد زمانی که هیدرآمنیوس همراه با محدودیت رشد جنین باشد، خطرات بیشتر شوند. (Erez, ۲۰۰۵) همچنین این ترکیب با تریزومی ۱۸ همراهی داشته است. هنگامی که علت زمینه‌ای مشخص می‌شود، میزان هیدرآمنیوس با احتمال زایمان زودرس، نوزادی که نسبت به سن بارداری کوچک است و مرگ و میر پری‌ناتال ارتباط دارد (۲۰۱۲; Pri-Paz). اما، هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک معمولاً با تولد پیش از موعد همراه نیست (۱۹۹۹; Panting-kemp, ۱۹۹۵; Many, ۲۰۱۰; Magann).

■ درمان

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، درمان براساس علت زمینه‌ای است. گاهی هیدرآمنیوس شدید ممکن است باعث تولد پره‌ترم شود، یا تنفس مادر را مختل کند. در این موارد، آمنیوسنتز حجیم (که به آن Amnioreduction می‌گویند) ممکن است نیاز باشد. تکنیک ورود سوزن مشابه همان آمنیوسنتز ژنتیکی است که در فصل ۱۴ توضیح داده شده است. با این تفاوت که با سوزن ۱۸-۲۰ انجام می‌شود و یک مخزن مکش‌دار یا یک سرنگ بزرگ استفاده می‌شود. حدود ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌متر مایع آرام آرام در طی ۲۰ تا ۳۰ دقیقه، بسته به سن حاملگی و شدت هیدرآمنیوس، خارج

عمق عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد، کمتر از ۲cm باشد، الیگوهیدرآمنیوس تعریف می‌شود (جامعه پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۳).

■ اتیولوژی

حاملگی‌هایی که با الیگوهیدرآمنیوس عارضه‌دار شده‌اند شامل این موارد هستند: مواردی که طی آنها حجم مایع آمنیوتیک از اوایل سه ماهه دوم به شدت کاهش یافته است و مواردی که حجم مایع تا زمان نزدیک به ترم و حتی زمان ترم طبیعی باقی می‌ماند. پیش‌آگهی به‌طور گسترده‌ای وابسته به اتیولوژی زمینه‌ای و متنوع است. هرگاه الیگوهیدرآمنیوس تشخیص داده شود، باید به عنوان یک موضوع مهم در مدیریت درمان لحاظ شود.

الیگوهیدرآمنیوس با شروع زودرس

وقتی مایع آمنیونی به طور غیرطبیعی از اوایل سه ماهه دوم کم شود، ممکن است نشان‌دهنده یک ناهنجاری جنینی باشد که جلوی ادرار کردن طبیعی را می‌گیرد و یا ممکن است نشان‌دهنده ناهنجاری شدید جفت باشد به حدی که خون‌رسانی مختل شود. در هر دو مورد پیش‌آگهی ضعیف است. پارگی غشاهای می‌بایست بررسی شود و سونوگرافی هدفمند برای ارزیابی ناهنجاری جنین و جفت انجام شود.

الیگوهیدرآمنیوس بعد از میانه حاملگی

وقتی مایع آمنیوتیک به طور غیرطبیعی در اواخر سه ماهه دوم و سه ماهه سوم کاهش می‌یابد، احتمال بیشتری وجود دارد که با محدودیت رشد جنین، ناهنجاری جفت یا عوارض مادری مثل پره‌اکلامپسی و بیماری‌های عروقی همراه باشد (جدول ۴-۱۱). در این موارد، اتیولوژی زمینه‌ای معمولاً نارسایی رحمی - جفتی است که باعث اختلال رشد جنین و کاهش برون‌ده ادراری می‌شود. برخورد با داروهای خاص، همچنین با الیگوهیدرآمنیوس ارتباط دارد که بعداً بحث خواهد شد. بررسی الیگوهیدرآمنیوس در سه ماهه سوم عموماً شامل بررسی از نظر پارگی پرده‌ها و سونوگرافی برای ارزیابی رشد جنین می‌باشد. مطالعه‌ی دایرل شریان ناف، ممکن است در موارد محدودیت رشد انجام شود (فصل ۱۰).

الیگوهیدرآمنیوس معمولاً در حاملگی‌های پست ترم و

می‌شود. هدف این است که حجم مایع آمنیوتیک به اندازه بالای محدوده طبیعی برسد. هیدرآمنیوس شدید نیازمند آمنیوریداکشن تقریباً در همه موارد یک علت زمینه‌ای دارد و آمنیوریداکشن‌های متعدد به صورت هفتگی یا حتی هر سه روز ممکن است نیاز باشد.

در یک مطالعه مروری از ۱۳۸ بارداری تک قلو که از آمنیوریداکشن برای هیدرآمنیوس استفاده شد، در ۲۰ درصد موارد مالفورماسیون جنینی GI، تقریباً در ۳۰ درصد موارد اختلالات کروموزومی یا ژنتیکی و در ۸ درصد موارد اختلالات عصبی تشخیص داده شد (Dickinson, ۲۰۱۴). تنها در ۲۰ درصد موارد هیدرآمنیوس ایدیوپاتیک بود. آمنیوریداکشن ابتدایی در این سری در هفته ۳۱ بارداری انجام شد و میانگین سن بارداری در زمان زایمان ۳۶ هفته بود. عوارض در ۴۸ ساعت اول آمنیوریداکشن شامل زایمان در ۴ درصد موارد و پارگی پرده‌ها در یک درصد موارد بود. مواردی از کوریوآمنیونیت، جداسازی جفت یا برادی‌کاردی که نیازمند زایمان باشد وجود نداشت (Dickinson, ۲۰۱۴).

الیگوهیدرآمنیوس

الیگوهیدرآمنیوس کاهش غیرطبیعی میزان مایع آمنیوتیک است و حدود ۱-۲٪ حاملگی‌ها را عارضه‌دار می‌کند (Casey, ۲۰۰۰; Petrozella, ۲۰۱۱). برخلاف هیدرآمنیوس که اغلب اوقات خفیف است و پیش‌آگهی خوش‌خیمی در غیاب علت زمینه دارد، الیگوهیدرآمنیوس باعث نگرانی شدید می‌شود. وقتی پاکه قابل اندازه‌گیری از مایع آمنیوتیک وجود نداشته باشد، از واژه آنهیدرآمنیوس استفاده می‌شود.

تشخیص سونوگرافی الیگوهیدرآمنیوس معمولاً براساس AFI کمتر از ۵cm یا عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد کمتر از ۲cm گذاشته می‌شود (ACOG, ۲۰۱۶). در نوموگرام Moore، ۵ سانتی‌متر در سه ماهه دوم و سوم بارداری زیر صدک ۲/۵ است (تصویر ۱-۱۱).

هر دو معیار قابل قبول است. استفاده از AFI بیشتر از عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد، حاملگی‌های با الیگوهیدرآمنیوس را تشخیص می‌دهد، البته شواهدی از بهبود نتیجه حاملگی وجود نداشته است (Nabhan, ۲۰۱۰; Kehl, ۲۰۱۶). در هنگام ارزیابی حاملگی‌های چندقلو برای سندرم انتقال خون بین دوقلوها، اگر

جدول ۴-۱۱. عواقب حاملگی در زنانی که در هفته ۲۲ تا ۲۴ برای آنها تشخیص الیگوهیدرامنیوس گذاشته شده است			
عامل	AFI \leq 5cm (n=166)	Aom < AFI < 22cm (n=28/185)	P-Value
ماتور مانیون مازور	۲۲(۲۵)	۶۴۴(۲)	< ۰/۰۰۱
تولد نوزاد مرده	۸(۵)	۱۴۳(< ۱)	< ۰/۰۰۱
سن حاملگی در زمان تولد ^a	۳۵/۱ \pm ۳/۳	۳۹/۲ \pm ۲/۰	< ۰/۰۰۱
زایمان پره‌ترم، خودبخودی ^a	۴۹(۴۲)	۱۶۹۸(۶)	< ۰/۰۰۱
زایمان پره‌ترم، با اندیکاسیون ^a	۲۳(۲۰)	۴۰۵(۲)	< ۰/۰۰۱
زایمان سزارین به علت وضعیت نامناسب جنین ^a	۱۰(۸)	۱۰۸۳(۴)	< ۰/۰۰۱
وزن تولد > صدک ۹۰ ^a	۶۱(۵۳)	۳۳۸۸(۱۲)	< ۰/۰۰۱
وزن تولد > صدک ۹۳ ^a	۴۳(۳۷)	۱۱۳۰(۴)	< ۰/۰۰۱
مرگ نوزادی ^a	۱(۱)	۲۴(< ۱)	< ۰/۰۰۱ ^b

a آنالیز بعد از جدا کردن نوزادان ناهنجار صورت گرفت

b این تفاوت بعد از تطبیق با سن حاملگی دیگر معنی‌دار نبود.

داده به صورت تعداد (درصد) و میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند.

۱۰ نیز بحث شده‌اند. اگر هیچ مایع آمنیوتیکی بعد از نیمه سه ماهه دوم مشاهده نشود و علت آن ناهنجاری‌های ادراری - تناسلی باشد، پیش‌آگهی بسیار نامطلوب است، مگر اینکه بتوان درمان روی جنین انجام داد. جنین‌های با انسداد خروجی مثانه ممکن است گنادید تبیه شانت وزیکوآمنیوتیک باشند (فصل ۱۶).

درمان دارویی

الیگوهیدرامنیوس با داروهایی که سیستم رنین - آنژیوتانسین را مهار می‌کنند، همراهی دارند. این داروها شامل مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و ضد التهاب‌های غیراستروئیدی (NSAIDs) هستند. وقتی در سه ماهه دوم یا سوم مصرف شوند، مهارکننده‌های ACE و بلوکرهای رسپتور آنژیوتانسین ممکن است باعث کاهش فشارخون جنین، کاهش جریان خون کلیوی و ایسکمی کلیه و نتیجتاً از کار افتادگی کلیه انوریک شوند (Guron, ۲۰۰۰; Bullo, ۲۰۱۲). هیپوپلازی استخوان جمجمه جنین و انقباضات اندامی نیز توضیح داده شده‌اند (Schaefer, ۲۰۰۳). NSAIDها با انقباض مجرای شریان جنینی و کاهش تولید ادرار جنین همراه بوده‌اند. در نوزادان،

دیپرس مشاهده می‌شود (فصل ۳۳). Magann و همکاران (۱۹۹۷) دریافتند که حجم مایع آمنیوتیک حدود ۸٪ در هر هفته پس از هفته ۳۰ حاملگی کاهش می‌یابد.

ناهنجاری‌های مادرزادی

تقریباً از هفته ۱۸، کلیه‌های جنین بخش اصلی مایع آمنیوتیک را تشکیل می‌دهند. کلیه ناهنجاری‌های کلیوی جنین که باعث عدم تولید ادرار توسط جنین می‌شوند، شامل این موارد هستند: آنژی دو طرفه کلیوی، دیس‌پلاستیک مولتی کیستیک دو طرفه، آنژی یک طرفه کلیوی همراه با دیس‌پلازی مولتی کیستیک کلیه سمت مقابل و نوع شیرخوارگی کلیه پلی کیستیک اتوزومال مغلوب. ناهنجاری‌های ادراری همچنین ممکن است به علت انسداد خروجی مثانه جنین باعث الیگوهیدرامنیوس شوند. مثال‌ها عبارتند از: درجه پیشابراه خلفی، آنژی یا تنگی پیشابراه، یا سندرم مگامپسیس میکروکولون اینتستینال هایپوپریستالیز ناهنجاری‌های پیچیده‌ی دستگاه ادراری تناسلی مثل کلوآک پایدار و سیرنوملیا ممکن است به همین ترتیب باعث کم شدن مایع آمنیوتیک شوند. ناهنجاری‌های کلیوی همین‌طور در فصل

استفاده از آنها ممکن است باعث نارسایی حاد یا مزمن کلیه شود (Fanos, ۲۰۱۱). همه این موارد در فصل ۱۲ هم بحث شده‌اند.

■ نتایج حاملگی

الیگوهیدرآمניوس با عواقب ناگوار حاملگی همراه بوده است. Casey و همکارانش (۲۰۰۰) دریافتند که $AFI \leq 5cm$ ، ۲ درصد حاملگی‌هایی که در بیمارستان پارکلند تحت سونوگرافی پس از هفته ۳۴ قرار گرفته بودند را عارضه‌دار کرده است. حتی در غیاب مالفورماسیون، میزان بالاتر تولد نوزاد مرده، محدودیت رشد، الگوی ضربان قلب نامناسب و سندرم آسپیراسیون مکنونیوم بیشتر مشاهده شد. Petrozella و همکاران (۲۰۱۱) به طور مشابه گزارش کردند که $AFI \leq 5cm$ در بین هفته‌های ۲۴ تا ۳۴، باعث افزایش ریسک تولد نوزاد مرده، زایمان پره‌ترم خودبخودی یا با اندیکاسیون بالینی، اختلالات الگوی ضربان قلب جنین و محدودیت رشد می‌شود (جدول ۴-۱۱). در متآنالیزی که بیش از ۱۰۰۰۰ حاملگی را در نظر گرفته بودند، Chauhan و همکارانش (۱۹۹۹) دریافتند که زنان با الیگوهیدرآمניوس دو برابر خطر بیشتر برای زایمان سزارین به علت دیسترس جنینی و ۵ برابر ریسک بیشتر برای آپگار کمتر از ۷ در دقیقه ۵ بعد از زایمان نسبت به حاملگی‌های با AFI نرمال داشتند.

■ هیپوپلازی ریوی

وقتی که کاهش مایع آمنیوتیک قبل از نیمه سه ماهه دوم، به خصوص قبل از هفته ۲۰ تا ۲۲ تشخیص داده شود، هیپوپلازی ریوی یک نگرانی قابل توجه است. علل زمینه‌ای یک فاکتور مهم در پیش‌آگهی این حاملگی‌هاست. الیگوهیدرآمניوس شدید ثانویه به ناهنجاری کلیوی معمولاً پیش‌آگهی کشنده دارد. اگر همتوم جفتی یا جداشدگی مزمن آن قدر شدید باشد که بتواند باعث الیگوهیدرآمניوس شود [سکانس جداشدگی مزمن - الیگوهیدرآمניوس (CAOS)^۱]، معمولاً باعث محدودیت رشد هم می‌شود (فصل ۴۱). پیش‌آگهی برای این ترکیب ضعیف است. الیگوهیدرآمניوس حاصل از پارگی پرده‌ها در سه ماهه دوم در فصل ۴۲ بحث شده است.

■ درمان

به طور اولیه، بررسی برای ناهنجاری‌های جنین و محدودیت رشد نیاز است. در حاملگی عارضه‌دار شده با الیگوهیدرآمניوس محدودیت رشد، پایش شدید جنین به علت مورتالیتی و موربیدیتی همراه مهم است (فصل ۴۴). اما الیگوهیدرآمניوس یافت شده قبل از هفته ۳۶ در حضور آناتومی طبیعی جنین و رشد طبیعی ممکن است با نظارت بیشتر جنین مدیریت شود. در بسیاری موارد، خطرات برای مادر و جنین از عوارض زایمان پره‌ترم بیشتر است. در یک مطالعه موردی مروری اخیر از ۱۶ تحقیق بارداری مبتلا به الیگوهیدرآمنیوس مجزا، هیدراتاسیون خوراکی و یا وریدی با بهبود قابل ملاحظه در AFI همراه بود. اما، مشخص نبود که آیا این درمان با عواقب بهتر بارداری مرتبط است یا خیر (Gizzo, ۲۰۱۵).

آمنیوفیوژن، که در فصل ۲۴ بحث شده است، ممکن است

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، شواهدی وجود دارد که اگر معیار الیگوهیدرآمنیوس $AFI \leq 5cm$ به جای عمیق‌ترین پاکه‌ی منفرد کمتر یا مساوی ۲cm باشد، تعداد بیشتری از حاملگی به عنوان هیدرآمنیوس دسته‌بندی می‌شوند. با این حال، این افزایش در میزان تشخیص با بهبود نتایج حاملگی همراه نبوده است. Nabhan, (۲۰۰۸) یک مطالعه مروری بر روی بیش از ۳۲۰۰ حاملگی پرخطر و کم خطر انجام داد و نتایج آن را، با توجه به اینکه کدام تعریف برای الیگوهیدرآمنیوس استفاده شده بود، مقایسه کرد. تفاوتی در میزان زایمان سزارین، بستری نوزاد در بخش مراقبت‌های ویژه، pH شریان بند ناف کمتر از ۷/۱ و یا آپگار کمتر از ۷ در دقیقه ۵ مشاهده نشد. با استفاده از معیار AFI، دو برابر بیشتر حاملگی‌ها الیگوهیدرآمنیوس تشخیص داده شدند و دو برابر میزان القای زایمان بیشتر بود و ۵۰٪ میزان زایمان سزارین به علت دیسترس جنینی افزایش یافت. Kehl و همکارانش (۲۰۱۶) مطالعه‌ای آینده‌نگر را بر روی ۱۰۰۰ بارداری ترم انجام دادند که در آن زنان مبتلا به الیگوهیدرآمنیوس

Chen AH, Kourt LM, Llanos A, et al: Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestation. *Am J Obstet Gynecol* 211(3):303 e1, 2014

Dodge JS, McIntire DD, Ramin RM, et al: Hydramnion: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 100(1):134, 2002

Dodge JS, Nathan L, McIntire DD, et al: Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 182(4):901, 2000

Dickinson JE, Tiose YY, Jude E, et al: Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 211:434 e1, 2014

Dorstein DM, Cohen-Ovshchik TE, Gonenmudal E, et al: Idiopathic polyhydramnios and perinatal findings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22(4):315, 2009

Eere O, Shoham-Yardi I, Sheiner E, et al: Hydramnion and small for gestational age are independent risk factors for neonatal mortality and maternal morbidity. *Arch Gynecol Obstet* 271(4):296, 2005

Famos V, Marcialis MA, Bassareo PP, et al: Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(51):50, 2011

Frank Wolf M, Peleg D, Stahl-Rosenzweig F, et al: Isolated polyhydramnios in the third trimester: is a gestational diabetes evaluation of value? *Gynecol Endocrinol* 33(11):849, 2017

Garcia S, Noventa M, Vitagliano A, et al: An update on maternal hydration strategies for amniotic fluid improvement in isolated oligohydramnios and normohydramnios: evidence from a systematic review of literature and meta-analysis. *PLoS One* 10(12):e0144334, 2015

Golan A, Widman L, Saller Y, et al: Hydramnion in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. *Gynecol Obstet Invest* 35:91, 1993

Gurion G, Fridberg E: An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertens* 18(2):123, 2000

Hernandez JS, Twickler DM, McIntire DM, et al: Hydramnion in twin gestations. *Obstet Gynecol* 120(4):759, 2012

Hill LM, Sohaey R, Nyberg DA: Abnormalities of amniotic fluid. In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, et al (eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Hish NJ, Ladinsky JI: Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *Int J Gynaecol Obstet* 91:132, 2005

Kehl S, Schelkle A, Thomas A, et al: Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47:674, 2016

Khan S, Donnelly J: Outcome of pregnancy in women diagnosed with idiopathic polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 57(1):57, 2017

Lazebnik N, Many A: The severity of polyhydramnios, estimated fetal weight and preterm delivery are independent risk factors for the presence of congenital anomalies. *Gynecol Obstet Invest* 48:28, 1999

Luo QQ, Zou L, Gao H, et al: Idiopathic polyhydramnios at term and pregnancy outcomes: a multicenter observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30(14):1755, 2017

Machado MR, Cecatti JG, Krupa F, et al: Curve of amniotic fluid index measurements in low risk pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:37, 2007

Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, et al: Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 90(4):524, 1997

Magann EF, Chauhan CP, Hitt WC, et al: Borderline or marginal amniotic fluid index and peripartum outcomes: a review of the literature. *J Ultrasound Med* 30(4):523, 2011

Magann EF, Doherty D, Utengendorf MA, et al: Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res* 36(2):268, 2010

Mann SE, Nijland MJ, Ross MG: Mathematic modelling of human amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 175(4):937, 1996

Many A, Hill LM, Lazebnik N, et al: The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 86(3):389, 1995

Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al: Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid. *J Perinatol* 19:514, 1999

Modena AB, Fieni S: Amniotic fluid dynamics. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 75(Suppl 1):11, 2004

Moore TR: Amniotic fluid dynamics reflect fetal and maternal health and disease. *Obstet Gynecol* 116(3):759, 2010

Moore TR, Cayle JE: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162(3):1168, 1990

Nabhan AF, Abdelmoula YA: Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006953, 2008

Odibo IN, Newville TM, Ounpraseuth ST, et al: Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 199:175, 2016

در حین حاملگی در مواقعی که تغییرات ضربان قلب جنین و افت آن وجود دارد، استفاده شود. اگرچه به عنوان درمان الیگوهایدرامنیوس در نظر گرفته نمی شود. افت ضربان قلب جنین ثانویه به فشار به بند ناف حاصل از نبود مایع آمنیوتیک در نظر گرفته می شود. آمنیوپروژن درمان استاندارد برای علل دیگر الیگوهایدرامنیوس نیست و به طور معمول توصیه نمی شود.

■ الیگوهایدرامنیوس «مرزی»

اصطلاح AFI مرزی یا الیگوهایدرامنیوس مرزی، تا حدودی بحث‌انگیز است. معمولاً به AFI بین ۵ تا ۸cm گفته می شود (Magann, ۲۰۱۱; Petrozella, ۲۰۱۱). از میانه‌ی سه ماهه سوم حاملگی، AFI، ۸ سانتی متر در نئوموگرام Moore کمتر از صدک ۵ است (تصویر ۱-۱۱). Petrozella و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند که حاملگی‌های بین ۲۴ تا ۳۴ هفته با AFI بین ۵ تا ۸ سانتی متر، نسبت به حاملگی‌های با AFI بالای ۸ سانتی متر عوارض بیشتری مثل افزایش فشارخون مادر، تولد نوزاد مرده یا مرگ دوران نوزادی نداشتند. این به معنی آنست که میزان بالاتر زایمان زودرس، سزارین برای الگوی نامناسب ضربان قلب جنینی و محدودیت رشد جنینی وجود داشت. Wood و همکارانش (۲۰۱۴) همچنین میزان بالاتر محدودیت رشد جنین را در بارداری‌هایی که AFI مرزی داشتند، گزارش کردند. نتایج مطالعات که عواقب حاملگی را با AFI مرزی بررسی کرده بودند، پیچیده است. یک نقد و بررسی اخیر توسط Magann و همکاران (۲۰۱۱) نتیجه گرفته است که شواهد کافی برای آزمایش جنین یا زایمان در این موارد وجود ندارد.

منابع

Abele H, Starz S, Hoopmann M, et al: Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 32(4):251, 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: *Ultrasound in pregnancy*. Practice Bulletin No. 175, December 2016

Biggio JR Jr, Wenstrom KD, Dubard MB, et al: Hydramnion prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 94:773, 1999

Brace RA, Wolf EJ: Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161(2):382, 1989

Bullo M, Tschumi S, Bucher BS: Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 60:444, 2012

Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, et al: Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 182:909, 2000

Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al: Ultrasound evaluation of amniotic fluid: The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 150:245, 1984

Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, et al: Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 181:1473, 1999

فصل ۱۲

تراتولوژی، تراتوژن‌ها و مواد



سمی برای جنین @khu_medical

تراتولوژی

معیارهای تعیین تراتوژنیسیته

مطالعات در زنان حامله

انجام مشاوره برای تماس با تراتوژن

تراتوژن‌های شناخته شده و مشکوک

کم داروها در ناهنجاری‌های مادرزادی در تصویر ۱۲-۱ نشان داده شده است.

با وجود اینکه فقط میزان کمی از داروها دارای اثرات مضر اثبات شده هستند، نگرانی قابل توجهی در مورد استفاده از داروها در حاملگی وجود دارد. این به دلیل آن است که اکثر زنان حامله دارو مصرف می‌کنند و برای اکثر داروها داده‌ها در مورد بی‌خطر بودن محدود است. اخیراً داده از مطالعه بین‌المللی جلوگیری از نقایص تولد، نشان داده است که حدود ۳-۲ دارو در هر حاملگی مصرف می‌شود و ۷۰٪ زنان در سه ماهه اول دارو دریافت می‌کنند (Mitchell, ۲۰۱۱) و در یک مطالعه مروری بر روی داروهای تأیید شده توسط FDA بین سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ نظام اطلاعات تراتوژن (TERIS) و متخصصان آن اعلام کردند که خطرات در حاملگی در بیش از ۹۵ درصد داروها نامشخص است (Adam, ۲۰۱۱).

در تمام بیماری‌های عفونی احتمال مرگ جنین و متعاقب آن دفع آن از رحم وجود دارد. پیامد کشنده آنها معمولاً به دلیل انتقال سموم و احتمالاً میکروارگانیسم‌های خاص از مادر به فرزند است. مسمومیت با فسفر، سرب، گازهای روشنائی و سایر مواد نیز نتایج مشابهی دارند.

J. Whitridge Williams (1903)

تراتولوژی

مطالعه‌ی نقایص تولد و اتیولوژی آنها تراتولوژی نامیده می‌شود. واژه تراتوژن از واژه یونانی *teratos* به معنای «هیولا» اقتباس گردیده است. از لحاظ عملی، تراتوژن به هر عاملی که در طی رشد و نمو رویانی و جنینی باعث تغییر دائمی در شکل یا عملکرد اندام می‌شود، ممکن است اطلاق شود. بنابراین یک تراتوژن ممکن است یک دارو، و یا یک ماده‌ی شیمیایی، یک فاکتور فیزیکی یا محیطی مثل گرما یا اشعه، مشکلات متابولیک مادر مثل فنیل کتونوری یا دیابت یا عفونتی مثل سیتومگالوویروس باشد. حتی چاقی تراتوژن محسوب می‌شود (Waller, ۲۰۰۷؛ Stothard, ۲۰۰۹).

به غیر از اشاره به ناهنجاری‌های جنینی که ممکن است مانع زایمان و ژینال شوند، مطالب مختصری در اولین ویرایش این کتاب در مورد تراتوژن‌ها و ناهنجاری‌های جنینی نوشته شده است. این مطالب علیرغم این واقعیت است که ناهنجاری‌های زمان تولد شایع هستند. ۳-۲٪ نوزادان ناهنجاری قابل شناسایی در زمان تولد دارند (Dolk, ۲۰۱۰؛ Gragan, ۲۰۰۹). بدون شک داروهایی وجود دارند که خطرات قابل ملاحظه‌ای برای رشد و تکامل جنین یا رویان ایجاد می‌کنند (جدول ۱۲-۱)، اما، ۸۰ درصد نقایص تولد، علت مشخصی ندارند و آنهایی که علت مشخص دارند تقریباً ۹۵ درصد موارد منشأ کروموزومی یا ژنتیکی دارند (Feld Kamp, ۲۰۱۷). FDA (۲۰۰۵) تخمین زده است که کمتر از ۱٪ از نقایص هنگام تولد به علت داروها هستند. سهم بسیار

ساختمانی می شود، در حالی که، هادژن^۱ - که از جنای Haden اقتباس شده - عاملی است که در عملکرد و بلوغ طبیعی یک عضو تداخل ایجاد می کند. تروفوزن^۲ عاملی است که رشد یا تغییر می دهد. هادژن ها و تروفوزن ها عموماً بر روی فرایندهایی تأثیر می گذارند که پس از اندامزایی یا حتی پس از تولد رخ می دهند. تعیین شواهد و مدارک مربوط به مواجهه با آن به مراتب دشوارتر است. برای سهولت، اکثر مؤلفان از واژه ترانتوزن برای اشاره به هر سه نوع عامل مزبور استفاده می نمایند.

■ معیارهای تعیین ترانتوزنیسته

گایدلاین های نشان داده شده در جدول ۱-۲ که توسط Shepard (۱۹۹۴) به عنوان یک چهارچوب برای بحث پیشنهاد شد، ثابت شده است که برای بیش از ۲۵ سال مفید بوده اند. گرچه معیار به تنهایی ممکن است برای ترانتوزن بودن لازم نباشد اصول زیر در نظر گرفته شوند (Shepard, ۲۰۰۲a):

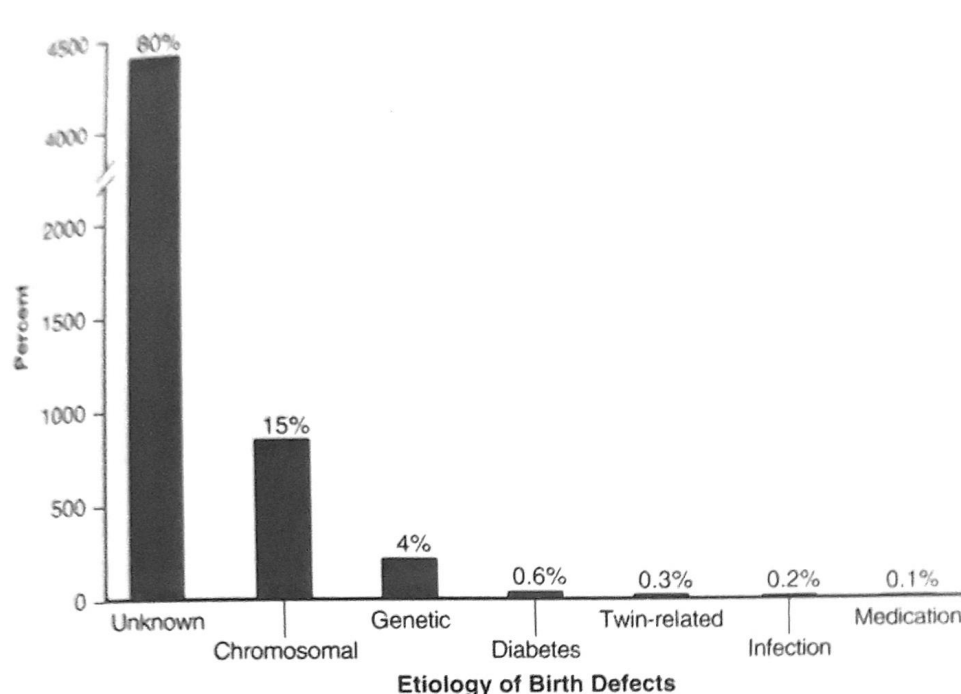
- ویژگی های نقص (مادرزادی) مورد نظر به طور کامل تعیین شود. ترجیحاً بهتر است این اقدام از سوی متخصص ژنتیک یا متخصص بد ریخت شناسی (دیسمورفولوژیست) انجام گیرد. چرا که بسیاری از عوامل محیطی و ژنتیکی، ناهنجاری های مشابهی ایجاد می کنند. اثبات رابطه علیت در سه مورد زیر، بسیار ساده تر است: (الف) هنگامی که مواجهه ای نادر، سبب ایجاد نقصی نادر شود؛ (ب) هنگامی که حداقل سه مورد نقص متعاقب یک مواجهه یکسان شناسایی شده باشند؛ و (ج) هنگامی که نقص مورد نظر، شدید باشد.

- عامل مورد نظر باید از جفت عبور کند. اگرچه تقریباً تمامی داروها از جفت عبور می کنند، ولی داروی مورد نظر باید با کمیت کافی از جفت عبور نماید تا بتواند متابولیسم حقیقی یا مادری را به نحوی تغییر دهد که تأثیری غیرمستقیم بر جنین وارد آورد. انتقال از جفت، به سه عامل زیر بستگی دارد: متابولیسم بدن مادر؛ ویژگی های اختصاصی داروی مورد نظر (مانند میزان اتصال به پروتئین و ذخیره شدن در بدن، اندازه مولکولی، بار الکتریکی، و قابلیت انحلال در

جدول ۱-۲. معیار ترانتوزن ها و مواد سمی برای جنین

اسپرم تنی
لکال
اسپرستال
مهارکننده های تثبیم تبدیل کننده آنزیماتسین و
سموم کننده های گیرنده های آنزیماتسین
آنزیم ها
میکروژن
پوستن
کاربامازین
کلر امفیکل
کوکالین
کور نیکو استروئیدها
سیکلو فسفامید
داتازول
DES
اقلویرنز
فلوکونازول
ایزو تریتسوتین
لامو تریزین
سرب
لقلو نومید
لنالی نومید
لینیم
ماسی تتان
متی مازول
جیوه
متوتروکسات
میزوپروستول
میکوفولات
پاروکستین
فنوباربیتال
فنی توئین
ید رادیواکتیو
ریباویرین
تاموکسیفن
تراسا پکلین
تالیدومید
تناکو
تولون
توپیرامات
تراستوزوماب
تریتینولین
والپروئیک اسید
وارفارین

در یک تعریف دقیق تر، ترانتوزن باعث ناهنجاری های



تصویر ۱۲-۱. سبب‌شناسی
نقایص نولد علت‌های
ماندگار و شناخته شده
۵۵-۴ نقص هنگام نولد در
مرور یک جمعیت ۸۷۸، ۲۷۰
از نولدها

چربی)؛ و متابولیسم جفتی (مانند متابولیسم مربوط به سیستم‌های آنزیمی سیتوکروم P450). در اوایل بارداری، جفت یک غشای نسبتاً ضخیم نیز دارد که از سرعت انتشار می‌کاهد.

● مواجهه باید در طول یک دوره حیاتی از نمو رخ دهد. ۱. دوره پیش‌لانه‌گزینی، مدت زمان دو هفته‌ای حد فاصل بین لقاح تا لانه‌گزینی بوده و از دیرباز دوره «همه یا هیچ» نام داشته است. زیگوت در این دوره تقسیم می‌شود، و صدمه‌ای که به تعداد فروانی از سلول‌ها آسیب برساند، معمولاً سبب مرگ رویان می‌گردد. اگر فقط تعداد معدودی از سلول‌ها آسیب ببینند، جبران معمولاً امکان‌پذیر بوده و نمو طبیعی ادامه می‌یابد (Clayton-Smith, ۱۹۹۶). مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده‌اند که برخی صدمات - صدماتی که تعداد سلول‌ها را در توده سلولی داخلی به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهند - می‌توانند سبب کاهش اندازه یا طول بدن به صورت وابسته به دوز شوند (Iahnaccone, ۱۹۸۷).

۲. دوره رویانی از هفته دوم تا هشتم را دربر می‌گیرد، و شامل اندام‌زایی است و لذا از نظر ناهنجاری‌های ساختمانی، سرنوشت‌سازترین دوره قلمداد می‌گردد.

جدول ۱۲-۲. معیارهای تعیین تراتوژن‌سیته

معیارهای اصلی

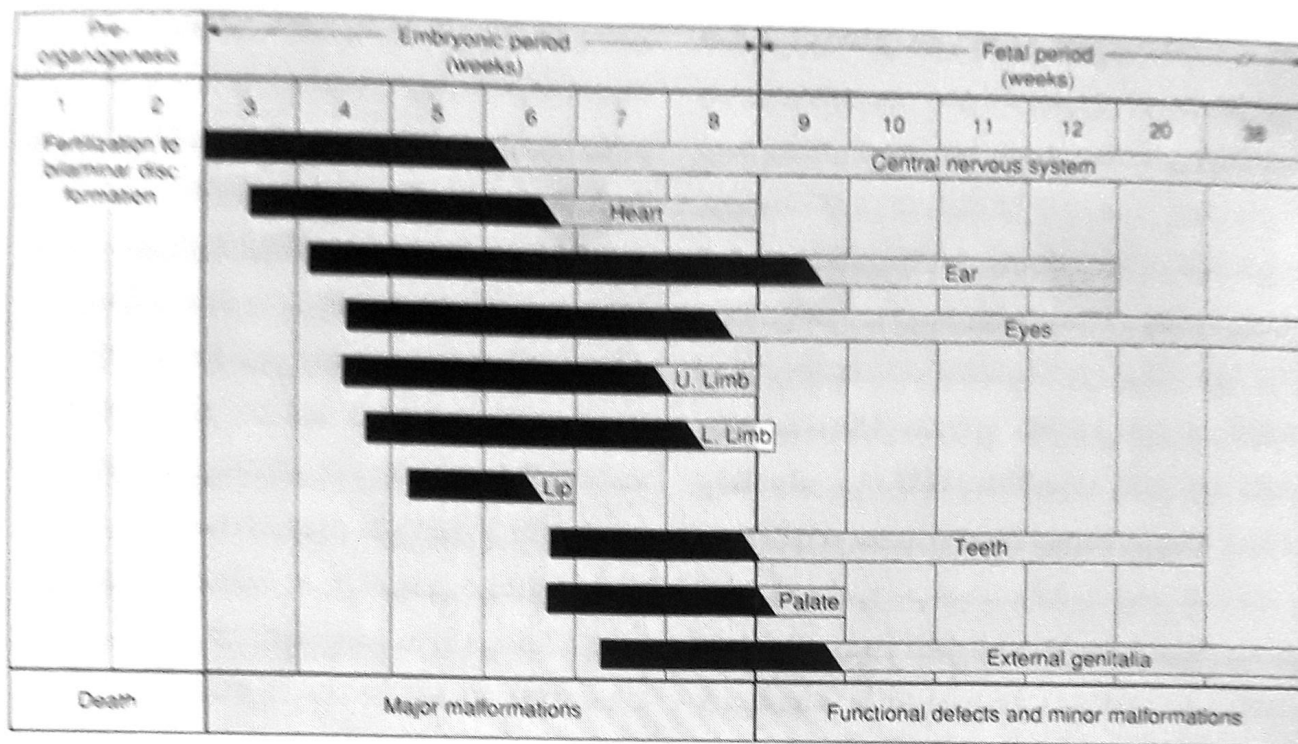
۱. مشخص کردن دقیق موارد بالینی، به خصوص اگر نقص خاص یا سندرم وجود دارد.
۲. اثبات اینکه تماس در زمان بحرانی رشد و نمو اتفاق افتاده است (تصویر ۱۲-۱).
۳. یافته‌های منطبق با حداقل دو مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک با:
الف. حذف خطا
ب. انطباق و دسته‌بندی با توجه به متغیرهای مداخله‌کننده
ج. تعداد نمونه کافی (قدرت)
د. اطمینان بخشی با استفاده از مطالعه‌ی آینده‌نگر، و
هـ. ریسک نسبی (RR)، $3/0$ یا بزرگ‌تر، برخی $RR \leq 6/0$ را توصیه می‌کنند.

با

برای یک تماس نادر محیطی همراه با یک نقص نادر، حداقل سه گزارش موردی وجود داشته باشد. این مورد در صورتی که نقص شدیدتر باشد، آسان‌تر است.

معیارهای فرعی

۴. همراهی از نظر بیولوژیک قابل قبول است.
۵. تراتوژن بودن در حیوانات آزمایشگاهی مهم است، اما لازم و ضروری نیست.
۶. ماده در فرم تغییر نیافته در یک مدل تجربی کار کند.



تصویر ۱۲-۲. زمان‌بندی اندام‌زایی در طول دوران رویانی.

هم‌زمان با داروهای دیگر، و بیماری‌های (های) مادر غالباً خطاهایی را در این بررسی‌ها موجب می‌گردند. عوامل محیطی و خانوادگی نیز می‌توانند در ایجاد نقایص مادرزادی تأثیر گذارند. بنابراین، یک معیار مهم برای اثبات تراتوژنیسته، آن است که دو یا چند مطالعه اپیدمیولوژیک مطلوب (به لحاظ کیفی)، باید یافته‌های مشابهی را گزارش نمایند. برای تأیید شدن فرضیه مورد نظر، میزان خطر نسبی عموماً باید ۳ و یا بالاتر از ۳ بوده، و چنانچه میزان خطر نسبی از این رقم کمتر باشد، نتایج حاصله را باید با احتیاط تفسیر نمود (Khouryi، ۱۹۹۲).

● تراتوژن مشکوک در مطالعات حیوانی نقص ایجاد می‌کند. این معیار لازم نیست، در حقیقت، جامعه تراتولوژی (۲۰۰۵) اظهار داشت که اثبات رابطه علیت از نظر قضایی نیازمند داده‌های انسانی است. قصور در به کار بردن این اصول و معیارها باعث نتیجه‌گیری‌های غلط در مورد بعضی از داروهایی که به طور گسترده استفاده می‌شوند شده است. یک نمونه

دورهٔ نمو حیاتی برای هر یک از سیستم‌های اعضای بدن، در تصویر ۱۲-۲ نشان داده شده است.

۳. دوره جنینی، پس از هفتهٔ هشتم ادامه می‌یابند، و در طول این دورهٔ جنینی، اعضا به نمو عملکردی و بلوغ ادامه می‌دهند و برخی همچنان آسیب‌پذیر باقی می‌مانند.

● لازم است رابطه‌ای معقول از نظر زیست‌شناختی وجود داشته باشد. از آنجایی که هم نقایص تولد و هم مواجهه‌های دارویی شایع هستند، همواره این احتمال وجود دارد که یک مواجهه و یک نقص مادرزادی صرفاً به لحاظ زمانی با یکدیگر مرتبط باشند (و نه به صورت علیتی).

● یافته‌های اپیدمیولوژیک باید همیشگی باشند. ارزیابی اولیهٔ مواجهه با تراتوژن معمولاً به صورت گذشته‌نگر انجام می‌شود و مسائلی همچون سوگیری در فراخوانی، گزارش‌دهی ناکافی، و ارزشیابی ناقص از جمعیت مواجهه یافته می‌توانند مشکلاتی را در این ارزیابی پدید آورند. متفاوت بودن دوزهای تجویز شده، درمان

■ گزارش‌های موردی و سری‌ها

بسیاری از تراژوژن‌های اصلی (اگر همه آنها نگوییم) اولین مرتبه توسط پزشکانی که نقص نادر را بعد از رخداد تماس نادر مشاهده کرده بودند، گزارش شده است. این به نام «مدل پزشک دقیق» نام گرفته شده است (Carey, ۲۰۰۹). سندرم سرخچه مادرزادی به این ترتیب توسط Gregg (۱۹۴۱)، یک چشم‌پزشک استرالیایی توصیف شد، که مشاهدات وی غیرقابل نفوذ بودن رحم نسبت به عوامل مضر را زیر سؤال برد. تراژوژن‌های دیگر که توسط تعدادی موارد کشف شدند تالیدومید و الکل بودند (۱۹۷۳، Jones؛ ۱۹۶۲؛ Lenz)، (۲۰۰۲a) Shepard توصیه کرد که استقرار تراژوژنیستی در این مسیر نیازمند تماس ثابت شده در زمان بحرانی، رشد و تکامل و احتمالاً حداقل سه مورد این چینی است که هر کدام به دقت توضیح داده شده‌اند. متأسفانه، تراژوژن‌ها به علت اینکه به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرند، ممکن است توجه بالینی را به خود جلب نکنند و نقایص حاصل از آنها نسبتاً غیراختصاصی است و ناهنجاری فقط در تعداد اندکی از شیرخواران تماس یافته بروز می‌کند. یک محدودیت مازور سری‌های بیماران نبود گروه شاهد است.

■ مطالعات مورد - شاهدهی

این مطالعات با بررسی گروه‌هایی از شیرخواران مبتلا (مورد) و گروه‌های کنترل که بیمار نیستند آغاز می‌شود و برای ارزیابی گذشته‌نگر مواجهه پره‌ناتال با مواد خاص سازماندهی می‌شود. مطالعات مورد شاهدهی راهی مؤثر برای مطالعه پیامدهای نادر است (۲۰۱۵، Alwan). این مطالعات به محققان امکان ارزیابی ارتباطات و تولید فرضیه‌های مفید را می‌دهد. اما، مطالعات مورد - شاهدهی پتانسیل ذاتی برای خطای به یاد آوردن^۲ را دارد. یعنی، اغلب احتمال آنکه والدین شیرخوار مبتلا تماس را به خاطر بیاورند بیشتر از شیرخوارانی است که بیمار نیستند. مداخله بوسیله اندیکاسیون نگرانی دیگری است و این یعنی اندیکاسیون تجویز یک دارو می‌تواند جزو علت‌های نقایص تولد باشد و آنچه مهم است اینکه، ثبت نقایص تولد قدرت آماری برای تشخیص تفاوت‌های کوچک دارند که از نظر بالینی معنادار نیستند. به این

خوب برای این ناکافی پزشکی قانونی داروی بندکتین است. این دارو ضد استفراغ ترکیبی از دوکسیلامین و پیریدوکسین بود که هر دو بی‌خطر و مؤثر برای تهوع و استفراغ شایع در ابتدای حاملگی بودند. بیش از ۳۰ میلیون زن از این دارو در سراسر جهان استفاده کردند و میزان ناهنجاری مادرزادی بین جنین‌های برخورديافته، ۳٪ بود که از میزان زمینه‌ای بیشتر نیست (McKeigue, ۱۹۹۴). علی‌رغم آنکه شواهد بیشتر نشان می‌داد ترکیب آنتی‌هیستامین و ویتامین B تراژوژن نیست، بندکتین هدف بسیاری از طرح دعوی در دادگاه‌ها بود و حمایت‌کننده‌های مالی مجبور شدند از این دارو صرف‌نظر کنند. در نتیجه، بستری به علت تهوع و استفراغ حاملگی دو برابر شد (Koren, ۱۹۹۸). جالب اینکه، ترکیب دوکسیلامین و پیریدوکسین با عنوان Diclegis دوباره وارد بازار شده و توسط FDA در سال ۲۰۱۳ تأیید شده است.

■ مطالعات در زنان حامله

مطالعه‌ی بی‌خطر بودن داروها (یا تراژوژنیستی) در زنان حامله دارای پیچیدگی‌های فرلوانی است. اول آنکه مطالعات حیوانی لازم به نظر می‌رسند ولی کافی نیستند. مثلاً، تالیدومید در بعضی گونه‌های حیوانی بی‌خطر است ولی در هزاران کودک متولد شده در اروپا در انتهای دهه ۱۹۵۰ و ابتدای دهه ۱۹۶۰ سبب ایجاد فوکوملیا شد. دوم آنکه داروها به ندرت برای اندیکاسیون مرتبط با بارداری توسط FDA مجوز گرفته‌اند. در عوض، زنان باردار جمعیت خاص به حساب می‌آیند و از تحقیقات دارویی خارج می‌شوند. دست آخر، غلظت دارو و در نتیجه تماس رویان - جنین تحت تأثیر فیزیولوژی بارداری است. این موارد شامل تغییرات در حجم توزیع، برون‌ده قلبی، جذب گوارشی، متابولیسم کبدی و کلیترانس کلیوی می‌باشند. در فقدان کارآزمایی‌های تحقیقاتی، مشاوره براساس مورد یا موارد گزارش شده، مطالعات مورد - شاهدهی، مطالعات آینده‌نگر و داده‌های اسناد بارداری می‌باشد.

اجتماعی اقتصادی تفاوت وجود داشت. این عوامل به صورت بالقوه منجر به خطای انتخابی می‌شد (Reefhuis, ۲۰۱۵). به علاوه، ثبت پزشکی برای بررسی دوز انجام نشده بود و این مانع ارزیابی ارتباط دوز - پاسخ می‌شد. و محدودیت بزرگ این بود که از آنجا که NBDPS تنها تعداد کمی از موارد هر نقص تولد را شامل می‌شد و آنها را برای چندین تماس مادر تجزیه و تحلیل می‌کرد، امکان مقایسه چندگانه آنها وجود نداشت. در نتیجه، بعضی از ارتباطاتی که مشاهده شد احتمالاً شانس بود (۲۰۱۵، Alwan). مثلاً، مطالعه آنتی‌بیوتیک‌ها و نقایص تولد، ۴۳ مقایسه را شامل می‌شد و چهار ارتباط ملاحظه را مشخص کرد اما جدای از شانس تنها دو رابطه شناسایی شد (۲۰۱۶، Alies). نهایتاً، احتمال مطلق کم یک ناهنجاری، مشاوره و مدیریت پره‌ناتال را پیچیده می‌کند. در بسیاری از موارد، میزان خطر شناسایی شده توسط NBDPS به کمی یک مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری در معرض تماس بوده است.

■ مطالعات هم‌گروهی

این مطالعات با گروه‌هایی از زنان باردار که در معرض یک داروی خاص بوده یا نبوده‌اند، شروع می‌شود. درصدی از شیرخواران یا کودکان که به نقایص تولد مبتلا می‌شوند در هر مطالعه هم‌گروهی مورد معاینه قرار می‌گیرند. از آنجا که نقایص تولد منفرد نادر هستند، مطالعات هم‌گروهی باید در یک اندازه نمونه بسیار بزرگ انجام شود. مجموعه داده‌های پزشکی و داده‌های بیمه خصوصی معمولاً برای مطالعات هم‌گروهی ترانژنیستی در ایالات متحده استفاده می‌شود (۲۰۱۰، Ehrenstein). ناتوانی در تنظیم متغیرهای مداخله‌گر مثل اندیکاسیون آنکه چه دارویی لازم است، یک محدودیت مهم طراحی چنین مطالعاتی است.

■ اسناد حاملگی

مواد بالقوه مضر ممکن است توسط بالینگرهایی که به صورت آینده‌نگر حاملگی‌های برخوردار یافته را در اسناد ثبت می‌کنند، پایش شود. FDA (۲۰۱۷b) یک فهرست از اسناد حاملگی را در وب سایت اسناد بارداری تا سال ۲۰۱۷، فراهم آورده است این

دلیل، Schulz و Grimes (۲۰۱۲) اظهار دادند که به جز در مواردی که میزان احتمال وقوع در مطالعات مورد شاهدهی بیش از ۳ تا ۴ برابر است، مشاهدات ممکن است نادرست باشند.

مطالعه ملی جلوگیری از نقایص هنگام تولد

یک مثال خوب از مطالعه مورد شاهدهی بر جمعیت‌های خاص مطالعه ملی جلوگیری از نقایص هنگام تولد (NBDPS)^۱ است. NBDPS بین سال‌های ۱۹۹۷ و ۲۰۱۳ در ۱۰ ایالت توسط کنگره و با همکاری مرکز ملی نقایص تولد و ناتوانی‌های رشد و تکامل، برنامه‌های نظارتی فعال تولد را صورت داد. محققان ژنتیک بالینی هر مورد بالقوه را بررسی کردند و مصاحبه‌های تلفنی استاندارد شده با مادرانی که بارداری‌های آنها تحت تأثیر داروها و عوامل خطر قرار گرفته بودند یا خیر را مرور کردند (۲۰۱۵، Reefhuis; Mitchell, ۲۰۱۱). تولد زنده، مرده‌زایی و ختم بارداری در این بررسی لحاظ شد و حدود ۳۲۰۰۰ مورد و تقریباً ۱۲۰۰۰ کنترل در مجموع بررسی شدند.

NBDPS بیشتر از ۲۰۰ نسخه علمی بدست آورده است. ارتباطاتی جدید (هر چند کوچک) بین نقایص تولد فردی و گروه‌های دارویی زیر شناسایی کرده است: آنتی‌بیوتیک‌ها، ضداسه‌ها، ضدتهوع‌ها، ضدفشارخون‌ها، داروهای آسم، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و اپیوئیدها (۲۰۱۱، Munsie, ۲۰۱۲، Lin, ۲۰۱۲، Hernandez, ۲۰۱۷; Fisher, ۲۰۱۱; Broussard, ۲۰۱۶; Ailes). NBDPS همچنین بین نقایص تولد و تماس‌هایی مثل تماس غیرمستقیم با سیگار، حشره‌کش‌ها و اکسید نیتروژن که نشانه‌ای از آلودگی هوای ناشی از ترافیک است ارتباط پیدا کرده است (۲۰۱۷، Stingone, ۲۰۱۵; Rocheleau, ۲۰۱۶; Hayt).

NBDPS محدودیت‌هایی در رابطه با طرح مطالعه دارد. اولاً مطالعات مروری ۶ هفته تا ۲ سال بعد از زایمان ادامه پیدا می‌کنند. که این احتمال خطای بیاد آوردن را افزایش می‌دهد. بعنوان مثال، ۲۵ درصد خانم‌ها نمی‌توانند بخاطر بیاورند که چه آنتی‌بیوتیکی را مصرف کرده‌اند (۲۰۱۶، Ailes). ضعف دیگر آن این است که تنها دو سوم زنان برای شرکت در مطالعه موافقت می‌کنند و بین گروه‌های شاهد و کنترل از نظر نژادی و وضعیت

ملی برای اطلاعات پزشکی زیستی است که به جستجوی سریع مقالات منتشر شده کمک می‌کند. داده‌های بر خط، مانند Reprotox، TERTS و کاتالوگ بر خط Shepard عوامل تراتوژن، اطلاعات مروری از خطرات دارویی در اختیار می‌گذارد. آنها مطالعات تراتوژنیسمی و سمیت جنینی انسانی و حیوانی را خلاصه کرده، کیفیت شواهد موجود را بررسی می‌کنند و شدت خطرات را برآورد می‌نمایند. Lactmed، پایگاه داده‌ای از کتابخانه ملی پزشکی است که به صورت اختصاصی داروهای استفاده شده توسط زنان شیرده را بررسی می‌کند. اطلاعات ورودی آن در داروهای خاص شامل سطح دارو در شیر مادر و اثرات احتمالی آن بر نوزاد است. در نهایت، با تغییرات اخیر در الزامات قانونی FDA که در ادامه بحث می‌شود، اطلاعات تجویزی تولیدکننده به میزان زیادی کمک کننده خواهد بود.

■ طبقه‌بندی‌های سازمان غذا و داروی ایالات متحده

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA)، سیستمی برای درجه‌بندی میزان بی‌خطر بودن مصرف داروها در دوران بارداری را در سال ۱۹۷۹ ابداع نمود. این طبقه‌بندی برای تهیه رهنمودهای درمانی ۵ گروه (A، B، C، D و X) تعریف کرده بود تا شواهد موجود در مطالعات حیوانی یا انسانی و خطرات رویانی - جنینی خلاصه کند، تا میزان خطر و سود را ساده‌سازی کند (جدول ۳-۱۲). در حال حاضر، این سیستم محدودیت‌هایی دارد. FDA خود نیز به محدودیت‌های مهم این سیستم اذعان دارد. یکی از این محدودیت‌ها آن است که داروهای واقع در دسته‌های D و X، تا حدی داروهای واقع در دسته C، ممکن است خطرات مشابهی را دربر داشته باشند، ولی براساس ملاحظات «خطر - منفعت» متفاوت، در دسته‌های متفاوتی طبقه‌بندی می‌گردند. حرف بالاتر (به عنوان مثال C) ضرورتاً نشان‌دهنده افزایش خطر نیست و حتی داروهایی که در یک دسته قرار دارند، خطرات متفاوتی دارند! با وجود اینکه می‌دانیم داروها ممکن است روی انسان و حیوان اثر متفاوتی داشته باشند، دسته‌بندی با این حروف اغلب براساس مطالعات حیوانی است. این نگرانی نیز مطرح شده است که تکیه بر دسته‌های

شامل اسناد ۱۰۰ داروی فردی و دستجات دارویی استفاده شده در درمان اسم، بیماری‌های خودایمن، سرطان، صرع، عفونت و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و پس‌زدن پیوند استفاده می‌شوند. مشابه سری موارد، اسناد برخورد با ماده بالقوه مضر، محدودیت نشانگر گروه کنترل را دارند. شیوع ناهنجاری که از طریق سند شانسایی شده‌اند، نیاز به داشتن شیوع پایه و اولیه این ناهنجاری در جمعیت دارد. برای مقایسه شیوع ناهنجاری‌ها در بین شیرخواران مواجهه یافته با جمعیت عمومی، محققان از اسناد نقایص هنگام تولد استفاده می‌کنند. یک مثال، برنامه Metropolitan Atlanta Congenital defects است که یک برنامه پایش فعال و در حال انجام از سال ۱۹۶۷ برای جنین‌ها و شیرخواران با نقایص تولد است.

انجام مشاوره برای تماس دارویی

سوالات در مورد داروهای مصرفی و داروهای غیرقانونی باید به عنوان بخشی از مراقبت‌های قبل از بارداری و پره‌ناتال استفاده شود. زنان درخواست‌کننده مشاوره پره‌ناتال برای برخورد با داروها، اغلب اطلاعات غلطی در مورد میزان خطر دارند. افراد اغلب تمایل دارند که خطر زمینه‌ای نقایص تولد را در جمعیت معمول کمتر از حد واقعی برآورد کنند و خطر احتمالی مرتبط با تماس دارو را بیش از میزان واقعی آن تخمین بزنند. در یک مطالعه اخیر که به صورت مبتنی بر جمعیت بر روی بیشتر از ۲۷۰۰۰۰ تولد در Utab انجام شد، ۵۵۰۰ جنین و شیرخوار مبتلا به نقص تولد اصلی بررسی شدند و تنها ۴ مورد تماس با دارو داشتند (تصویر ۱۲-۱ را ببینید) (Feldkamp، ۲۰۱۷). Korenki و همکاران (۱۹۸۹) گزارش کردند که در $\frac{1}{4}$ زنان برخوردیافته با داروهای غیر تراتوژنیک ریسک ناهنجاری جنینی ۲۵٪ است. اطلاعات غلط ممکن است با گزارش‌های غیردقیق در مطبوعات غیر علمی، تشدید شوند. مشاوره آگاهانه ممکن است میزان اضطراب را به طور قابل توجهی کم کند و در برخی مواقع حتی ممکن است از حتم حاملگی پیشگیری کند.

چندین منبع برای کمک به پرسنل با اطلاعات دقیق به روز شده در مورد خطرات وجود دارد. PubMed ابزاری رایگان از مرکز

جدول ۱۲.۳. طبقه‌بندی داروها توسط سازمان غذا و دارو ^a (۲۰۱۵-۱۹۷۹)	
گروه A: مطالعه در زنان باردار نشانگر افزایش خطر ناهنجاری‌های جنینی، در صورت تجویز در سه ماهه اول (دوم، سوم یا تمام سه ماهه‌ها) نبوده است و احتمال آسیب رسیدن به جنین بعید است.	
گروه B: مطالعاتی که بر روی تولید مثل حیوانات انجام شده، هیچگونه شواهدی را دال بر اختلال باروری یا آسیب به جنین نشان نداده است.	
یا	
مطالعات حیوانی نشانگر عوارض نامطلوب نبوده است، اما مطالعات کنترل شده مناسب در زنان باردار، نتوانسته‌اند خطر دارو را برای جنین در سه ماهه اول بارداری نشان دهند و شواهدی دال بر خطر دارو در سه ماهه‌های بعد در دست نیست.	
گروه C: مطالعاتی که بر روی تولید مثل حیوانات انجام شده، نشانگر تراژوژن بودن دارو بوده است (شامل مرگ جنین یا سایر عوارض نامطلوب)، اما مطالعات کنترل شده و کافی در زنان باردار صورت نگرفته است.	
یا	
مطالعات تولید مثلی در حیوانات انجام نگرفته و مطالعات کنترل شده و کافی بر روی انسان صورت نگرفته است.	
گروه D: این دارو در صورت تجویز در دوران بارداری، می‌تواند باعث آسیب جنین شود. در صورتی که این دارو در دوران بارداری تجویز شود یا اگر زنی حین مصرف این داروها باردار شود، بایستی وی را از خطرات بالقوه دارو برای جنین آگاه نمود.	
گروه X: مصرف این داروها در زنانی که باردار بوده یا می‌خواهند باردار شوند، ممنوع است. این داروها می‌توانند باعث وارد شدن آسیب به جنین شوند.	
داروهایی که بعد از ژوئن ۲۰۱۵ تأیید شده‌اند، جزو طبقه‌بندی نیستند.	

سرویس‌های آنالین برای سمیت در باروری مانند Reprotox و TERIS در دسترس است.

■ ارائه اطلاعات در مورد ریسک

علاوه بر خطرات بالقوه رویانی و جنینی حاصل از برخورد با داروها، مشاوره باید شامل یک بحث در مورد خطرات و/یا ژنتیک شرایط زمینه‌ای که دارویی برای آن تجویز می‌شود، و همین‌طور خطرات تجویز نکردن دارو، ارائه نشود. حتی حالتی که اطلاعات طی آن ارائه می‌شود، در تفهیم آن نقش دارد. به عنوان مثال اگر به زنان اطلاعات منفی داده شود، احتمال ایجاد ۲٪ بیشتر از جنین ناهنجار، وقتی است که اطلاعات مثبت داده شود و شانس ایجاد جنین غیرمبتلا ۹۸ درصد باشد (Jasper، ۲۰۰۱). به جای استفاده از میزان احتمال بالاتر، ممکن است استفاده از ریسک مطلق یا ریسک نسبت دادن، کمک‌کننده‌تر باشد. ریسک قابل نسبت دادن تفاوت بین شیوع در موارد برخورد یافته و برخورد نیافته است (Conover، ۲۰۱۱). ارتباط بین کورتیکواستروئید خوراکی و شکاف لب اگر به صورت خطر سه برابر یا ۲۰۰٪ افزایش احتمال بیان شود، نگران‌کننده‌تر از وقتی است که گفته شود میزان آن از ۱ در ۱۰۰۰ به ۳ در ۱۰۰۰ می‌رسد یا گفته شود ۹۹/۷٪ امکان دارد که پس از برخورد با کورتیکواستروئید، شکاف بروز نکند.

مختلف دارو برای اتخاذ تصمیمات پیچیده درمانی جهت زنان باردار، ممکن است در اغلب موارد نادرست باشد. بیش از ساده‌سازی مشاوره، دسته‌بندی با حروف مسئولیت را به گردن بالینگر انداخته است و بالینگر باید این گروه‌بندی را با توجه به دوز، نحوه مصرف، زمان مصرف، مصرف هم‌زمان با سایر داروها و شرایط طبی زمینه‌ای تفسیر کند.

به علت محدودیت‌های این دسته‌بندی در حال حاضر، FDA (۲۰۱۱b) یک سیستم جدید برای دسته‌بندی داروها برای استفاده‌ی زنان حامله و شیرده ارائه کرده است. دسته‌بندی با حروف A تا X با این موارد جایگزین شده‌اند:

(۱) یک خلاصه از خطرات جنینی. (۲) یک بخش برای ارزیابی بالینی شامل برخورد با دارو به صورت ناآگاهانه. (۳) یک بخش برای توصیه‌های لازم برای تصمیم‌گیری در مورد زنان باردار و شیرده، و (۴) یک بحث با جزئیات حول داده‌های انسانی و حیوانی. پیش‌بینی می‌شود که این سیستم دسته‌بندی براساس شواهد، به زودی در دسترس قرار گیرد (Gee، ۲۰۱۴).

FDA هم اطلاعات روی وبسایت خود را گسترش داده است: www.fda.gov این وبسایت شامل آپدیت‌ها، اطلاعات با جزئیات در مورد داروهای بالقوه مضر در فرم توصیه‌های دارویی، اساد و اطلاعات محصول است. این یک منبع عالی برای مشاوره است. در حال حاضر، اطلاعات دقیق از طریق

جدول ۴-۱۲. معیارهای تماس پره‌ناتال با الکل سندرم جنین الکلی و نقایص تولد ناشی از الکل

تماس تأیید شده با الکل در دوره پره‌ناتال - یک مورد یا بیشتر لازم است.

- ۱- ≤ 6 بار نوشیدن در هفته به مدت ≤ 2 هفته
- ۲- ≤ 3 بار نوشیدن گهگاهی به مدت ≤ 2 بار
- ۳- پرسشنامه غربالگری معتبری این احتمال را تأیید کرده باشد.
- ۴- بررسی‌های آزمایشگاهی نشانه‌دهنده مسمومیت الکل یا بیومارکر تماس با الکل مثبت باشد.
- ۵- مدرکی از مشکل اجتماعی یا قانونی در رابطه با مصرف الکل وجود داشته باشد.

معیارهای تشخیصی سندرم جنین الکلی - وجود تمام معیارها لازم است

- ۱- بدشکلی‌های صورت (≤ 2 مورد لازم است)
 - (a) شکاف‌های پلکی کوتاه
 - (b) مرز نازک ورمیلیون لب بالا
 - (c) فیلتروم صاف
- ۲- اختلال رشد پره‌ناتال و/یا پست‌ناتال، \leq صدک ۱۰
- ۳- رشد طبیعی مغز، مورفونژ یا فیزیولوژی (≤ 1 عدد لازم است)
 - (a) محیط سر $>$ صدک ۱۰
 - (b) ناهنجاری‌های ساختاری مغز
 - (c) تشنج‌های بدون تب راجعه

نقایص تولد ناشی از الکل

- ۴- اختلال عصبی رفتاری (به صورت $< 1/5SD$ کمتر از مقدار متوسط تعریف می‌شود)
 - (a) کودک کمتر از ۳ سال: تأخیر تکاملی
 - (b) کودک ۳ رساله و بالاتر: اختلال شناختی فراگیر، یا نقص شناختی در حداقل یک شاخه عصبی رفتاری یا نقص رفتاری در حداقل یک شاخه
- قلبی: نقص جدار دهلیزی یا بطنی، جابجایی عروق بزرگ، نقایص مخروطی - تنه‌ای قلب
- اسکلتی: سینوستوز رادیواولنار، نقص در قطعه‌بندی مهره‌ها، جمع‌شدگی مفاصل، اسکولیوز
- کلیوی: کلیه‌های آپلاستیک یا هیپوپلاستیک، کلیه‌های دیس‌پلاستیک، کلیه نعل اسبی، حالب دوتایی
- چشم‌ها: استرابیسم، پتوز (افتادگی پلک)، ناهنجاری عروق شبکیه، هیپوپلازی عصب بینایی
- گوش‌ها: کاهش شنوایی حسی عصبی یا هدایتی

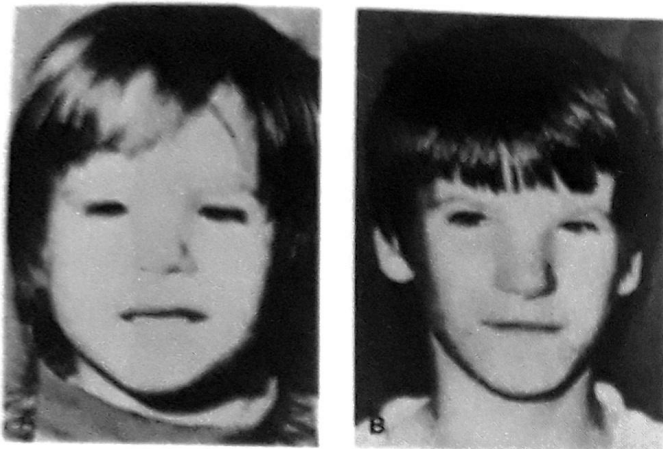
به جز موارد استثنا کمی، اکثر داروهایی که تجویز می‌شوند، می‌توانند بدون ایجاد خطر خاصی در حاملگی استفاده شوند. بسیاری از داروهایی که در این فصل بحث شده‌اند، تراتوژن‌های کم‌خطر هستند، یعنی تراتوژن‌هایی که میزان بروز نقایص در مادران برخوردار یافته با دارو، کمتر از ۱۰ در ۱۰۰۰ است (Shepard, ۲۰۰۲a). به علت اینکه خطری که توسط تراتوژن‌های کم‌خطر ایجاد می‌شود، مشابه جمعیت عمومی است، ممکن است این داروها به عنوان یک فاکتور مازور برای قطع درمان در دوران حاملگی برای یک شرایط مهم در نظر گرفته نشوند (Shepard, ۲۰۰۲b). واضحاً، بالینگرها و بیماران باید سود و زیان‌ها را در این شرایط به دقت برآورد کنند. همهٔ زنان ۳٪ احتمال دارد که نوزادی با نقص هنگام تولد داشته باشند. اگرچه برخورد با یک تراتوژن شناخته شده، ممکن است خطر را افزایش دهد، میزان افزایش خطر معمولاً فقط ۱ تا ۲ درصد است و یا حداکثر ۲ یا ۳ برابر می‌شود. برخی بیماری‌های درمان نشده تهدید بیشتری نسبت به برخورد با داروها برای مادر و جنین دارند.

تراتوژن‌های شناخته شده و مشکوک

با در نظر گرفتن هزاران ترکیب موجود، تنها چند دارو و چند ماده تراتوژن‌های انسانی اصلی به شمار می‌روند. شایع‌ترین مثال‌های آنها در جدول ۱-۱۲ فهرست شده‌اند. به جز چند مورد استثنا، تقریباً برای تمام بیماری‌هایی که به صورت بالقوه نیازمند درمان با تراتوژن شناخته شده‌ای هستند، چندین داروی جایگزین وجود دارد که به صورت نسبتاً بی‌خطر قابل تجویز هستند. با دانستن محدودیت‌ها در شواهد موجود، زنان باردار تنها هنگامی که دارویی واقعاً مورد نیاز باشد باید آن را مصرف کنند. عموماً، سونوگرافی هدفمند در صورتی ضرورت دارد که تماس با هرگونه تراتوژن مازور در دوران رویانی وجود داشته باشد.

■ الکل

اتانول تراتوژنی قوی و شایع است. این ماده از علل قابل پیشگیری ناتوانی‌های رشد و تکامل در جهان محسوب می‌شود (Hoyme, ۲۰۱۶). در ایالات متحده، ۸ درصد زنان باردار مصرف الکل را گزارش کرده‌اند و بین ۱ تا ۲ درصد نیز به دلیل مصرف بسیار زیاد الکل بستری شده‌اند (CDC, ۲۰۱۲).



تصویر ۳-۱۲. سندرم جنین الکلی (A) در ۲/۵ سالگی (B) در سن ۱۲ سالگی. به وجود شیارهای کوتاه پلکی، چین‌های ابی‌کانتال، مسطح‌بودن بخش میانی صورت، هیپوپلاستیک بودن شیار عمودی واقع در بین لب فوقانی و بینی، و نازک‌بودن لبه ورمیلیون لب فوقانی دقت کنید.

پیشنهادکننده این سندرم باشند (Paintner, ۲۰۱۲).

تأثیر دوز

میزان آسیب‌پذیری جنین بسته به عوامل ژنتیک، وضعیت تغذیه‌ای، عوامل محیطی، بیماری همراه، و سن مادر متغیر است (Abel, ۱۹۹۵). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) و آکادمی آمریکایی اطفال هیچ مقداری از الکل را در بارداری بی‌خطر ندانسته‌اند (Williams, ۲۰۱۵). نوشتن مقادیر زیاد الکل مشخصاً نقایص هنگام تولد وابسته به الکل را زیاد می‌کند و همچنین با افزایش میزان ریسک تولد نوزاد مرده همراهی دارد (CDC, ۲۰۱۲; Maier, ۲۰۰۱; Strandberg-Larsen, ۲۰۰۸).

داروهای ضد تشنج

به طور سنتی، به زنان مبتلا به صرع اطلاع داده می‌شود که خطر مالفورماسیون جنینی در آنها، افزایش می‌یابد. داده‌های جدیدتر نشان می‌دهند که خطرات آن‌قدرها هم که به نظر می‌رسد، زیاد نیستند، به خصوص در مورد داروهای جدیدتر. بیشترین آنومالی‌های گزارش شده، این موارد هستند: شکاف‌ها

نرات سوءمصرف الکل بر روی جنین، حداقل از دهه ۱۸۰۰ میلادی شناسایی شده است. Lemoine (۱۹۶۸) و Jones (۱۹۷۳) و همکاران طیف گسترده‌ی نقایص جنینی ناشی از الکل را در قالب آنچه امروزه سندرم جنین الکلی نامیده می‌شود طبقه‌بندی کرده‌اند (جنول ۴-۱۲). برای هر کودک با سندرم جنین الکلی، بسیاری دیگر با نقایص رفتاری - عصبی به علت برخورد با الکل، به دنیا می‌آیند (ACOG, ۲۰۱۳). طیف اختلال جنین الکلی، مانند یک چتر است که پنج وضعیت مرتبط با آسیب پره‌ناتال در اثر الکل را شامل می‌شود: (۱) سندرم جنین الکلی (۲) سندرم نسبی جنین الکلی (۳) نقایص تولد در اثر مصرف الکل، (۴) اختلالات تکامل عصبی مرتبط با الکل و (۵) اختلال عصبی رفتاری مرتبط با تماس پره‌ناتال با الکل (Williams, ۲۰۱۵). شیوع هنگام تولد سندرم جنین الکلی در ایالات متحده یک درصد تخمین زده می‌شود (CDC, ۲۰۱۲; Guerri, ۲۰۰۹). اما مطالعات بر روی کودکان دبستانی شیوع طیف اختلال جنین الکلی را ۲ تا ۵ درصد مشخص کرده است (May, ۲۰۰۹, ۲۰۱۴).

معیارها و ویژگی‌ها

سندرم جنین الکلی دارای معیارهایی اختصاصی است که در جدول ۴-۱۲ برشمرده شده‌اند. این معیارها، شامل اختلال رشد قبل یا بعد از تولد، و اختلالات سیستم عصبی مرکزی، الگوی منحصه ناهنجاری‌های صورتی مینور هستند (تصویر ۳-۱۲). معیارهای مشابهی برای وضعیت‌های دیگری که سبب اختلال طیف جنین الکلی می‌شود، ثابت شده‌اند (Hoyme, ۲۰۱۶). معیارهای تماس پره‌ناتال با الکل برای کمک به ارزیابی در دسترس هستند.

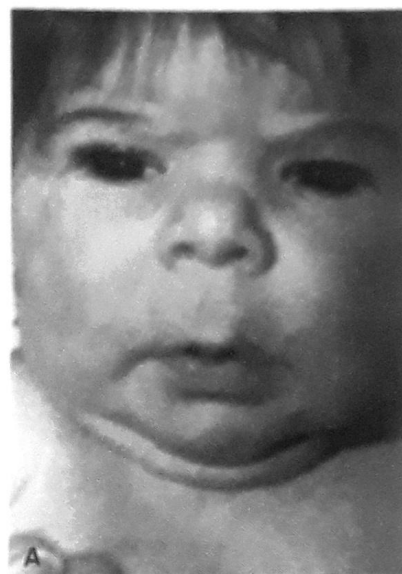
نقائص تولد ناشی از الکل (شامل ناهنجاری‌های قلبی و کلیوی، مشکلات ارتوپدی، و ناهنجاری‌های چشم و گوش) (جدول ۴-۱۲) می‌باشند. یک همراهی بین مصرف الکل پیش از بارداری و امفالوسل و گاستروسیزی وجود دارد (Richardson, ۲۰۱۱). معیارهای سونوگرافیک مشخصی برای تشخیص پره‌ناتال سندرم جنین الکلی وجود ندارد، با این حال در برخی موارد ناهنجاری‌های مازور و محدودیت رشد ممکن است

(۲۰۱۴).

با توجه به سایر ضد تشنج‌های خاص، یک من‌آنالیر اخیر میزان بالاتری از مالفورماسیون‌ها را در بین کودکانی که در معرض قرار گرفته بودند در مقایسه با کودکانی که از مادران مبتلا به صرع درمان نشده متولد شده بودند، شناسایی کرد. این میزان در بین کودکان در معرض کاربامازپین یا فنی‌توئین دو برابر و در آنها که یا فنوباریتال تماس داشتند، سه برابر و در تک‌درمانی با توپیرامات چهار برابر بود (Weston, ۲۰۱۶). احتمال مالفورماسیون‌های جنینی در صورت نیاز به چندین دارو تقریباً دو برابر می‌شود (Vajda, ۲۰۱۶). چندین ضد تشنج قدیمی‌تر نیز مجموعه‌ای از مالفورماسیون‌های مشابه با سندرم هیدانتوئین جنینی که در تصویر ۱۲-۴ توضیح داده شده است، ایجاد می‌کنند. به نظر می‌رسد این خطرات در داروهای جدیدتر لووتیراستام و لاموتریزین وجود ندارد گرچه تعداد بارداری‌هایی که تا به امروز گزارش شده‌اند کمتر بوده است (Weston, ۲۰۱۶; ۲۰۱۱، Molgard- Nielsen). — برنامه Motherisk ۸ مطالعه از لووتیراستام را بررسی کرده و به این نتیجه رسیده است که تک‌درمانی با احتمال دو درصد مالفورماسیون مائور همراه است که این میزان تفاوتی با جمعیت عمومی ندارد (Chaudhry, ۲۰۱۴). پرسنل، زنان حامله تحت درمان ضد تشنج را تشویق می‌کنند تا در اسناد بارداری NAAED ثبت‌نام کنند. درمان تشنج بارداری در فصل ۶۰ بحث شده است.

■ مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین

این داروها باعث فتوپاتی مهارکننده‌های ACE می‌شوند. رشد و نمو طبیعی کلیه به سیستم رنین - آنژیوتانسین وابسته است. داروهای مهارکننده ACE باعث افت فشارخون جنین و کاهش جریان خون کلیوی می‌شوند، که منجر به ایسکمی و آنوری می‌گردد (Guron, ۲۰۰۰; Pryde, ۱۹۹۳). کاهش جریان خون ممکن است باعث محدودیت رشد جنین شود و باعث رشد و نمو



تصویر ۱۲-۴. سندرم هیدانتوئین جنینی. (A) ویژگی‌های چهره، شامل بینی رو به بالا برگشته، هیپوپلازی خفیف بخش میانی صورت، و لب فوقانی بلند همراه با نازک بودن لبه ورمیلیون. (B) هیپوپلازی بخش‌های دیستال انگشتان.

صورتی - دهانی، مالفورماسیون‌های قلبی، و نقایص لوله‌ی عصبی.

از موادی که در حال حاضر استفاده می‌شوند، والپوریک اسید بیشترین خطر را دارد (Vajda, ۲۰۱۴). اسناد حاملگی NAAED^۱ گزارش کرده است که ناهنجاری‌های مائور در ۹٪ از جنین‌هایی که در سه ماهه اول با والپوریک اسید برخورد داشته‌اند، شامل ۴٪ نقایص لوله‌ی عصبی دیده شده است (Hernandez-Diaz, ۲۰۱۲). علاوه بر این، گزارش شده است کودکانی که در رحم با والپوریک اسید برخورد داشته‌اند، تکامل شناختی ضعیف‌تر و به طور قابل توجهی بهره‌ی هوشی (IQ) پایین‌تری در سن مدرسه، نسبت به کودکانی که با سایر داروهای ضد صرع برخورد داشته‌اند، دارند (Meador, ۲۰۰۹; Bromley,

در سه ماهه اول گزارش شده‌اند (با دوزهای ۳۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه).

با توجه به درمان دوز پائین کاندیداز و لوووآزول برنامۀ Motherisk اخیراً مروری سیستماتیک از بارداری‌هایی که در سه ماهه اول در تماس با ۱۵۰ تا ۳۰۰ mg فلوکونازول بوده‌اند، انجام داده‌اند (۲۰۱۵، Alsnad). احتمال کلی نقایص تولد بیشتر نبود، گرچه افزایش در میزان مالفورماسیون‌های قلبی را نمی‌توان انکار کرد. مطالعه هم‌گروهی بر پایه جمعیت در دانمارک احتمال سه برابر شدن تترالوژی فالوت به دنبال تماس با دوز کم فلوکونازول دیده شده است (۲۰۱۳، Molgard- Nielsen). شیوع تولد تترالوژی فالوت از ۳ تا ۱۰ مورد در ۱۰۰۰۰ افزایش پیدا می‌کند. این میزان خطر آن قدر پایین است که لازم نیست برای آن سونوگرافی تخصصی انجام شود. قابل توجه است که محققان احتمال بالایی برای ۱۴ نقص مادرزادی دیگر که قبلاً با تماس با داروهای ضد قارچ آزولی با دوز بالا همراه بودند، شناسایی نکردند (۲۰۱۳، Molgard- Nielsen).

■ عوامل ضد التهاب

داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)

این گروه از داروها شامل آسپرین و NSAIDهای قدیمی مثل ایبوپروفن و ایندومتاسین هستند. آنها اثر خود را با جلوگیری از تولید پروستاگلاندین ایجاد می‌کنند. حداقل ۴۰ درصد زنان باردار، استفاده از این داروها در سه ماهه اول را گزارش می‌کنند، اما براساس داده‌های NBDPS، به نظر می‌رسد که این برخوردها یک ریسک فاکتور مازور برای نقایص هنگام تولد نیستند (۲۰۱۲، Hernandez).

ایندومتاسین چنانچه در اواخر بارداری مصرف شود، ممکن است سبب انقباض مجرای سرخرگی جنینی و متعاقباً افزایش فشارخون ریوی می‌گردد. به نظر می‌رسد احتمال بروز این عوارض هنگامی بیشتر باشد که ایندومتاسین به مدت بیش از ۷۲ ساعت در سه ماهه سوم مصرف گردد. این احتمال در بارداری‌هایی که در معرض ایندومتاسین بوده‌اند، ۱۵ برابر بیشتر است (۲۰۰۶، Koren). ایندومتاسین می‌تواند برون‌ده افرازی جنین را نیز کاهش داده و بدین ترتیب حجم مایع آمنیوتیک را

کاهش دهد. کالوار بوم شود، الیگوهیدرامنیوس می‌تواند باعث هیپوآنزیمی ریوی و خمدگی اندام‌ها شود (Barr، ۱۹۹۱). به علت اینکه بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین مکانیسم مشابهی برای عملکرد دارند، مگرانی‌ها حول سمیت برای جنین به تمام گروه‌های این گروه بسط داده شده است.

احتمال سمی بودن این دو گروه دارو برای رویان وجود دارد. گرچه تا حد زیادی ثابت شده است. در سال ۲۰۰۶ یک مطالعه مروری بر روی ۲۹۰۰۰ شیرخوار از داده‌های پزشکی Tennessee مشخص کرد که برخورد با مهارکننده‌های ACE در سه ماهه اول، با ۲ تا ۳ برابر افزایش خطر برای ناهنجاری‌های قلبی و سیستم عصبی مرکزی بین ۲۰۹ نفری که در معرض تماس با مهارکننده‌های ACE بودند، همراه بوده است (۲۰۰۶، Cooper). مطالعات بزرگتر متعاقب آن این مشاهدات را تأیید نکرده است. اولاً، در یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر که بر روی بیشتر از ۴۶۰۰۰۰ بارداری انجام شد، احتمال نقایص تولد در گروهی که مهارکننده‌های ACE مصرف کرده بودند بیشتر از سایر داروهای ضد فشارخون نبود (۲۰۱۱، Li). به همین ترتیب، Bateman و همکارانش (۲۰۱۷) ۱/۳ میلیون بارداری را از Medicaid Analytic extract بررسی کردند و احتمال بیشتری از هیچ مالفورماسیون را در گروه مواجهه یافته با مهارکننده‌های ACE بعد از مطابقت برای عوامل مداخله‌کننده‌ای مثل دیابت پیدا نکردند. بنابراین خانم‌هایی که تماس غیرعمدی با این داروها در سه ماهه اول داشته‌اند باید مجدداً اطمینان داده شوند. با توجه به تنوع درمان‌های در دسترس برای افزایش فشارخون در طی بارداری، که در فصل ۵۰ بحث شده است، توصیه می‌شود که داروهای مهارکننده ACE و بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین مصرف نشوند.

■ داروهای ضد قارچ

در این گروه از داروها، فلوکونازول با مالفورماسیون‌های مادرزادی مشابه با سندرم اتوزومال مغلوب Antley-Bixler همراهی داشته است. ناهنجاری‌ها شامل شکاف کام، صورت غیرطبیعی و ناهنجاری‌های قلبی، جمجمه، استخوان‌های دراز و مفاصل هستند. این یافته‌ها، تنها در موارد مصرف طولانی مدت با دوز بالا

که به طور شایع استفاده می‌شوند، بی‌خطر برای جنین و رویان در نظر گرفته می‌شوند.

آمینوگلیکوزیدها

در نوزادان پیش از موعد که با جنتامایسین یا استرپتومایسین درمان شده‌اند، هم سمیت کلیوی و هم سمیت گوش‌ی گزارش شده است، ولی علی‌رغم نگرانی‌ها برای بالقوه بودن سمیت جنینی، عوارض ناگواری نشان داده نشده است و هیچ نقایص مادرزادی در موارد برخورد پره‌ناتال شناسایی نشده است.

کلرامفنیکل

این داروی ضد میکروبی تراتوزن در نظر گرفته نمی‌شود و دیگر به طور معمول در آمریکا استفاده نمی‌شود. بیش از ۵۰ سال قبل، یک گروه از یافته‌ها به نام سندرم بچه‌ی خاکستری در نوزادانی که این دارو را دریافت می‌کردند، توصیف شد. شیرخواران پره‌ترم که قادر به کنژوگه کردن و ترشح دارو نبودند، با دیستانتسیون شکمی، ناهنجاری‌های تنفسی، رنگ خاکستری و کلاپس عروقی، خود را نشان می‌دادند (Weiss, ۱۹۶۰). به همین علت کلرامفنیکل در اواخر بارداری به علت نگرانی‌های تئوریک مصرف نمی‌شد.

نیتروفرورانتوئین

نتایج NBDPS نشان داد، تماس با نیتروفرورانتوئین در سه ماهه اول بارداری با افزایش دو برابری در شکاف لب همراه است (Crider, ۲۰۱۶; Ailes). با در نظر داشتن این مورد که شیوع تولد شکاف تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است، احتمال جنین‌هایی که در معرض نیتروفرورانتوئین بوده‌اند و شکاف نداشته‌اند، ۹۹۸ در ۱۰۰۰ می‌باشد. در سایر نقایص مادرزادی، ارتباطات اولیه با این آنتی بیوتیک در هم‌گروهی نهایی NBDPS تداوم نداشته است (Alies, ۲۰۱۶).

در یک مرور سیستماتیک از تماس با نیتروفرورانتوئین در بارداری، نتایج مطالعات هم‌گروهی و مورد شاهدی متفاوت بوده‌اند (Goldberg, ۲۰۱۵). ۵ مطالعه هم‌گروهی که شامل ۹۲۷۵ بارداری مواجهه یافته با دارو و تقریباً ۱/۵ میلیون بارداری

کاهش دهد (Rasanen, ۱۹۹۵; van der Heijden, ۱۹۹۴; Walker, ۱۹۹۴). در یک مرور سیستمی، توکولیز ایندومتاسین با ناخوشی نوزادی همراه بوده است (Hammers, ۲۰۱۵a,b). به طور مشخص، احتمال دیس‌پلازی برونکوپولمونر، خونریزی شدید بین بطنی و انتروکولیت نکرروزان تقریباً ۵۰ درصد افزایش یافت (نسبت شانس ۱/۵).

آسپرین با دوز کم، ۱۰۰ mg روزانه یا کمتر، اثبات نشده است که خطر تنگ شدن مجرای شریانی یا عواقب ناگوار جنینی را افزایش دهد (Di sessa, ۱۹۹۴; Grab, ۲۰۰۰). اگرچه مانند بقیه‌ی NSAIDها، آسپرین در دوزهای بالا به خصوص در سه ماهه سوم باید اجتناب شود.

لفلونوماید

این دارو نوعی مهارکننده سنتز پیریمیدین است که برای درمان آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد. مصرف این دارو در دوران بارداری ممنوع است. تجویز دوز مشابه یا کمتر برای درمان انسان بر روی گونه‌های متعددی از حیوانات سبب هیدروسفالی جنینی، آنومالی چشم، ناهنجاری اسکلتی، و مرگ رویان می‌شود (Sanofi-Aventis, ۲۰۱۶). پس از قطع مصرف دارو، سطح پلاسمایی متابولیت فعال لفلونوماید تا دو سال قابل تشخیص است. زنانی که بالقوه امکان بارداری برایشان وجود دارد، و این دارو را قطع کرده‌اند، و یا آنها که طی مصرف لفلونوماید باردار می‌شوند، باید برای درمان پاکسازی با کلستیرامین یا شاکرکول فعال انتخاب شوند (Sanofi-Aventis, ۲۰۱۶). در یک مطالعه هم‌گروهی از ۶۰ خانم در سه ماهه اول بارداری که در تماس با لفلونوماید بوده‌اند، آنهایی که پاکسازی کلستیرامین را کامل کردند، میزان نقایص مادرزادی افزایش پیدا نکرده بود (Chambers, ۲۰۱۰).

داروهای ضد میکروبی

داروهایی که برای درمان عفونت‌ها استفاده می‌شوند، از شایع‌ترین داروهای مورد استفاده در طی حاملگی هستند. در طی سال‌ها، تجربه بی‌خطر بودن کلی آنها را نشان داده است. به جز چند مورد استثنا که در زیر آورده شده‌اند، داروهای ضد میکروبی

ارتباطی بین دریافت سولفامتوکسازول در اواخر حاملگی و زردی نوزادی نشان نداده است (Klarskov, ۲۰۱۳).

تتراسیکلین‌ها

این داروها دیگر به طور شایع در حاملگی استفاده نمی‌شوند. تتراسیکلین چنانچه پس از هفته ۲۵ بارداری مصرف گردد، می‌تواند سبب تغییر رنگ دندان‌های شیری به رنگ زرد یا قهوه‌ای شود. با این حال، خطر پوسیدگی‌های دندانی در کودکانی که در معرض تماس با این دارو قرار می‌گیرند، افزایش نمی‌یابد (Billing, ۲۰۰۴; Kutscher, ۱۹۹۶). در عوض، مطالعه سیستماتیک اخیر با استفاده از داکسی‌سیکلین در بارداری میزان بالاتر نقایص مادرزادی یا تغییر رنگ دندان را نشان نداد (۲۰۱۶، Cross).

■ عوامل ضد نئوپلاستیک (ضد سرطان)

درمان سرطان در حاملگی شامل بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی می‌شود که عموماً به صورت بالقوه سمی برای رویان، جنین یا هر دو در نظر گرفته می‌شوند. برای بسیاری از درمان‌های جدید با آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال، که به عنوان ضد سرطان طراحی شده‌اند، داده در مورد بی‌خطر بودن آنها ناچیز است. بعضی خطرات همراه با درمان ضد سرطان در فصل ۶۳ بحث شده‌اند. تعداد اندکی از داروهای شایع که در حاملگی تجربه مصرفشان وجود دارد در زیر بحث شده‌اند.

سیکلو فسفاماید

این عامل آلکیل‌کننده آسیبی شیمیایی را بر بافت‌های جنینی در حال نمو وارد آورده، سبب مرگ سلولی و ایجاد تغییرات قابل توارث در DNA سلول‌هایی می‌گردد که زنده مانده‌اند سقط افزایش می‌یابد. ناهنجاری‌های جنینی گزارش شده عبارتند از: ناهنجاری‌های اسکلتی، نقایص اندام‌ها، شکاف کام و ناهنجاری‌های چشمی (Enns, ۱۹۹۹; Kirshon, ۱۹۹۸). جنین‌هایی که جان سالم به در می‌برند، ممکن است ناهنجاری‌های رشد و عقب‌افتادن نمو داشته باشند. تماس‌های محیطی بین کارمندان مراقبت سلامت ممکن است با خطر بیشتر

مواجهه نیافته بودند، احتمال بالاتری برای مالفورماسیون پیدا نکردند. اما در بین مطالعات مورد-شاهدی که تقریباً ۴۰۰۰۰ مورد با ۱۳۰۰۰۰ شاهد بررسی شدند، میزان سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک سه برابر بیشتر بود (Goldberg, ۲۰۱۵). این افزایش در میزان خطر منجر به شیوع تولد کمتر از یک مورد در هر ۱۰۰۰ شیرخوار در معرض می‌شود. ACOG (۲۰۱۷e) نتیجه گرفته است که نیترو فورانتوئین در سه ماهه اول، در صورتی که جایگزین مناسب در دسترس نباشد، می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

سولفونامیدها

این داروها معمولاً در ترکیب با تری‌متوپریم هستند و برای درمان عفونت‌های متعددی در حین بارداری استفاده می‌شوند. یک مثال درمان برای استافیلوکوک اورثوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) است. NBDPS, ۱۰۷ بارداری را که قبل از بارداری در معرض تری‌متوپریم سولفامتوکسازول بوده‌اند و دچار نقایص مادرزادی شدند بررسی کرد و خطر ۵ برابری آترزی مری یا هرنی دیافراگم را در فرزندان شناسایی کرد (Ailes, ۲۰۱۶). به همین ترتیب، یافته‌های تماس با نیترو فورانتوئین تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری در تماس را برای نقایص مادرزادی انتخابی توجیه می‌کند. اما این یافته‌ها در سایر گزارشات تأیید نشده است. یک بررسی از برنامه تماس دارو در ارزیابی خطر بارداری بیشتر از ۷۵۰۰ شیرخوار تماس یافته با تری‌متوپریم سولفامتوکسازول در سه ماهه اول بارداری را بررسی کرد (Hansen, ۲۰۱۶). سپس این گروه را با شیرخوارانی که با دارو تماس نداشتند و یا با داروهای مثل سفالوسپورین‌ها یا پنی‌سیلین‌ها تماس داشتند، مقایسه کردند و خطر بیشتری برای ناهنجاری‌های مادرزادی شناسایی نکردند. ACOG (۲۰۱۷e) سولفانامیدها را برای استفاده در سه ماهه اول در صورتی که جایگزین مناسبی در دسترس نباشد، در نظر گرفته است. سولفانامیدها به جای پی‌روبین به محل اتصال به پروتئین‌ها متصل می‌شوند. بنابراین اگر در نزدیکی زمان زایمان پیش از موعد تجویز شوند، از نظر تئوری می‌توانند هیپر بیلی روبینمی نوزادی را تشدید کنند. اگرچه یک مطالعه جمعیتی روی بیش از ۸۰۰/۰۰۰ تولد در دانمارک

سقط جنین همراه باشد. (فصل ۱۸)

متوترکسات

این آنتاگونیست اسیدفولیک یک تراتوزن بالقوه است. این ماده برای شیمی درمانی سرطان، سرکوب ایمنی در موارد بیماری‌های اتوایمیون و پسوریازیس، درمان غیر جراحی حاملگی نابجا و نهایتاً سقط استفاده می‌شود. عمل آن مشابه آمینوپترین است، که دیگر در بالین استفاده نمی‌شود و می‌تواند باعث نقایص خاصی شود که مجموع آنها سندرم متوترکسات - آمینوپترین جنینی نامیده می‌شود. این سندرم شامل این موارد است: کرایوسینوستوز با جمجمه‌ی «برگ شبدری»، پهن شدن پل بینی، پایین قرار گرفتن گوش‌ها، کوچک بودن فک تحتانی و ناهنجاری‌های اندام‌ها (DelCampo, ۱۹۹۹). دوره بحرانی رشد و نمو این ناهنجاری‌ها، اعتقاد بر این است که بین ۸ تا ۱۰ هفتگی است و باید حداقل دوز ۱۰ mg در هفته مصرف شود، اگرچه این موضوع مورد قبول همگانی نیست (Feldcomp, ۱۹۹۳).

دوز استاندارد ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن که برای بارداری نابجا یا سقط انتخابی به کار می‌رود، کاملاً بیشتر از دوز مزبور بعضی گزارشات حاکی از ارتباطاتی بین ناهنجاری‌های قلبی به خصوص نقایص تنه مخروطی در بارداری‌های داخل رحمی هستند که به صورت ناخواسته تحت درمان با متوترکسات جهت شک به بارداری نابجا قرار می‌گیرند (۲۰۱۲، Hyoun؛ ۲۰۱۴، Dawson). تداوم بارداری پس از درمان با متوترکسات (به ویژه اگر به همراه میزوپرستول مصرف شود)، سبب افزایش نگرانی درباره‌ی ایجاد ناهنجاری‌های جنینی خواهد شد (Nurmohamed, ۲۰۱۱).

تاموکسیفن

این تنظیم‌کننده غیراستروئیدی و انتخابی گیرنده استروژن (SERM)، به عنوان داروی کمکی در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد. هیچ الگویی از نقایص مادرزادی در گزارش‌های محدود موردی و سری توصیف نشده است (۲۰۱۱، Braems). اگرچه این دارو با مالفورماسیون‌های جنینی همراه

نبوده است، اما در جوندگان سمیت جنینی داشته و کارسینوزن بوده است، مشابه مالفورماسیون‌هایی که با دی‌اتیل بسترول (DES) ایجاد می‌شود، مثل آدنوز واژن. زنانی که در حین مصرف تاموکسیفن یا در طی ۲ ماه بعد از قطع دارو حامله می‌شوند، بالقوه ریسک ایجاد سندرم DES-Like را در درازمدت دارند.

تراستوزوماب

این دارو یک آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب است که علیه پروتئین گیرنده فاکتور رشد انسانی نوع ۲ (HER2) طراحی شده است. برای درمان سرطان پستان که پروتئین HER2 را بیش از حد بیان می‌کند، استفاده می‌شود. این دارو با مالفورماسیون‌های جنینی همراهی نداشته است، اما مواردی از الیگوهایدرآمنیوس منجر شونده به هیپوپلازی ریه، نارسایی کلیه، اختلالات اسکلتی و مرگ نوزادی گزارش شده است (۲۰۱۷، Genentech). پایش این عوارض در بارداری‌هایی که در معرض این دارو بوده‌اند و آنها که در هر زمانی از ۷ ماه قبل از بارداری با این دارو درمان شده‌اند، توصیه می‌شود. ثبت تماس با تراستوزوماب در دوره بارداری و برنامه حمایت دارویی بارداری برای پیامد پایش بارداری دایر می‌شود. این هشدارها برای کسانی که با آدو- تراستوزوماب امتانسین درمان می‌شوند نیز کاربرد دارد.

داروهای ضد ویروسی

تعداد داروهایی که برای درمان عفونت‌های ویروسی به کار می‌روند، در طی ۲۰ سال گذشته به سرعت افزایش یافته است. و برای اکثر آنها، تجربه مصرف در بارداری اندک است.

ریباویرین

این آنالوگ نوکلئوزید، جزئی از درمان هپاتیت C است که در فصل ۵۵ بحث شده است. ریباویرین باعث نقایص هنگام تولد در گونه‌های متعددی از حیوانات در دوزهای قابل توجهی پایین‌تر از آنچه در انسان توصیه می‌شود، می‌گردد. مالفورماسیون‌های گزارش شده شامل جمجمه، کام، چشم، اسکلت و ناهنجاری‌های دستگاه گوارش هستند. دارو نیمه عمر ۱۲ روز دارد و در فضای خارج عروقی تا مدتی پس از قطع دارو باقی می‌ماند. توصیه شده

حال رشد و نمو در فصل ۳ آمده است. مشخص شده است که برخورد جنین‌های مؤنث با هورمون‌های مردانه (و برعکس) می‌تواند زیان‌آور باشد.

تستوسترون و استروئیدهای آنابولیک

مواجهه با آندروژن در زنانی که در سنین باروری قرار دارند، عمدتاً در اثر استروئیدهای آنابولیکی رخ می‌دهد که برای افزایش تودهٔ بدنی بدون چربی و قدرت عضلانی مصرف می‌شوند. مواجههٔ جنین مؤنث با این ترکیبات نیز سبب ایجاد درجات مختلفی از نرینه‌سازی می‌گردد که منجر به ایجاد ژنیتالیی مبهم مشابه با آنچه در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال دیده می‌شود (از جمله جوش‌خوردن لب‌های فرج و کیسهٔ بیضه به یکدیگر در اثر مواجهه در سه ماههٔ اول بارداری، و بزرگ‌شدن آلت تناسلی در اثر مواجهه در مقاطع بعدی دوران جنینی) می‌گردد. (Gumbach, ۱۹۶۰؛ Schardein, ۱۹۸۰).

دانازول

این مشتق اتینیل تستوسترون دارای فعالیت آندروژنی ضعیف است، و برای درمان آندومتريوز، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی، سردردهای میگرنی، سندرم پیش از قاعدگی، و بیماری‌های فیبروکیستیک پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد. Brunskill (۱۹۹۲) در نقد و بررسی مصرف سهوی این دارو در اوایل دوران بارداری، گزارش داد که ۴۰ درصد از جنین‌های مؤنث مواجهه یافته با دانازول، دچار نرینه‌سازی شده بودند؛ او الگویی وابسته به دوز را از بزرگی کلیتوریس، جوش‌خوردن لب‌های فرج به یکدیگر، و ناهنجاری سینوس ادراری - تناسلی مشاهده کرده است.

دی‌اتیل استیل بسترول (DES)

این دارو پیشینه تاریخی دارد. از سال ۱۹۴۰ تا ۱۹۷۱، بین ۲ میلیون تا ۱۰ میلیون زن باردار، این استروژن صنعتی را مصرف کرده‌اند. Herbst و همکارانش (۱۹۷۱) مجموعه‌ای مشتمل بر هشت زن که در دورهٔ پره‌ناتال در معرض تماس با این دارو قرار گرفته و دچار آدنوکارسینوم سلول شفاف واژن شده بودند را

است که زنان در هنگام مصرف این دارو از دو نوع روش پیشگیری از بارداری استفاده کنند و تا ۶ ماه پس از قطع دارو حامله نشوند (۲۰۱۵، Genentech). استفاده از ریباویرین در مردانی که همسران آنها باردار هستند نیز ممنوع می‌باشد.

افاویرنز

این یک مهارکنندهٔ غیرنوکلئوزیدی ترانس کریپتاز معکوس است و برای درمان عفونت HIV استفاده می‌شود (فصل ۶۵). ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی و ناهنجاری‌های چشمی در میمون‌های درمان شده با دوزهای مشابه انسانی گزارش شده است. و از آن نگران‌کننده‌تر، گزارش مواردی از نقایص لوله عصبی به دنبال در معرض قرار گرفتن انسان است. مطمئناً، اسناد حاملگی داروهای ضدویروسی، میزان بالاتری از نقص تولد را در بیشتر از ۸۰۰ بارداری که در سه ماهه اول بارداری در تماس با این دارو بودند شناسایی نکرده است.

■ آنتاگونیست‌های گیرندهٔ آندوتلین

سه آنتاگونیست گیرندهٔ آندوتلین، (بوسنتان و آمبریستان و ماسیتتان) برای درمان افزایش فشارخون ریوی مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل ۴۹ را ببینید). سیر پیام‌رسان گیرنده آندوتلین برای رشد و تکامل ستیغ عصبی اهمیت دارد. کمبود گیرنده‌های آندوتلین در موش‌ها سبب نقایص سلول ستیغ عصبی می‌شود که شامل ناهنجاری‌های دستگاه خروجی قلب و ناهنجاری‌های صورتی جمجمه‌ای می‌باشد (۲۰۱۵، de Raaf). هر کدام از این سه دارو سبب ایجاد نقایص مادرزادی مشابه در چندین گونهٔ حیوانی می‌شوند (۲۰۱۷، Actelion). داده‌های انسانی وجود ندارد. آنتاگونیست‌های گیرنده آندوتلین تنها از طریق برنامه‌های دسترسی محدود به دست می‌آیند. که هر کدام الزامات سخت‌گیرانه‌ای دراند که شامل تست‌های بارداری ماهانه و برنامه‌های جلوگیری از بارداری هستند (۲۰۱۵، Gilead؛ ۲۰۱۷، Actelion، ۲۰۱۶).

■ هورمون‌های جنسی

برخی از آثار هورمون‌های جنسی زنانه و مردانه بر روی جنین در

۱۰ ساله‌ای که همین گروه انجام دادند، افزایش خطر ایجاد ناهنجاری‌های عمده مشاهده نشد. براساس این یافته‌ها، به نظر می‌رسد که کورتیکواستروئیدها ریسک مازور تراتوژنیک نیستند. برعکس سایر کورتیکواستروئیدها، متابولیت اکتیو پردنیزون که پردنیزولون است، با آنزیم ۱۱-بتا هیدرواکسی استروئید دهیدروژناز ۲ غیرفعال می‌شود و به طور مؤثر به جنین نمی‌رسد.

مایکوفنولات موفتیل

این مهارکننده اینوزین منوفسفات دهیدروژناز، و داروی مشابه دیگری به نام اسید مایکوفنلیک، سرکوب‌کننده ایمنی هستند. برای پیشگیری از رد پیوند در دریافت‌کنندگان پیوندهای کلیه، کبد، یا قلب مورد استفاده قرار می‌گیرند. ضمن آنکه در درمان بیماری خودایمنی (فصل ۵۹) نیز به کار رفته‌اند. میکوفنولات تراتوژن قوی است. اسناد ملی پیوند در حاملگی معتقد است در بارداری‌هایی که میکوفنولات تا بعد از سه ماهه اول قطع نشود، نقایص مادرزادی ۳۰ درصد و سقط خودبه‌خودی نیز ۳۰٪ می‌باشد خودبخودی می‌باشد (King, ۲۰۱۷). یک مرور گذشته‌نگر که توسط شبکه اطلاعات تراتولوژی اروپا انجام شد نشان داد که تقریباً ۳۰ درصد حاملگی‌هایی که برخورد داشته‌اند، دچار سقط خودبخودی شدند. بیشتر از ۲۰ درصد از نوزادانی که زنده ماندند، به ناهنجاری‌های مازور مبتلا بودند (۲۰۱۲, Hoeltzenbein).

بسیاری از شیرخواران مبتلا الگوی نقایص مادرزادی داشتند که اصطلاحاً «امبریوپاتی میکوفنولات» نامیده می‌شد. این مورد شامل میکروتی، آترزی کانال شنوایی، شکاف کام، کلوبوم و سایر ناهنجاری‌های چشم، انگشتان کوتاه همراه با ناخن‌های هیپوپلاستیک و نقایص قلبی بود (۲۰۰۹, Merlob; ۲۰۰۹, Anderka). ارزیابی ریسک و استراتژی تخفیف (REMS) برای تجویزکنندگان میکوفنولات که این دارو را برای درمان زنانی که پتانسیل تولیدمثل دارند تجویز می‌کنند، توسعه داده شده است. REMS راهبردهای ایمنی هستند که توسط FDA برای کمک به مدیریت خطرات شناخته شده مرتبط با بیماری مجوز داده می‌شود با این وجود به بیماران اجازه می‌دهد تا به فواید داروی تجویز شده دسترسی داشته باشند.

گزارش دادند. مطالعات بعدی نشان دادند که میزان خطر مطلق ابتلا به سرطان در زنانی که در دوره پره‌ناتال در معرض تماس با این دارو قرار می‌گیرند، تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ است. ایجاد بدخیمی، حالت وابسته به دوز نداشته، است. میزان ابتلا به نئوپلازی درون ابی‌تلیالی سرویکس و واژن در زنانی که در معرض تماس با DES قرار گرفته‌اند، دو برابر افزایش می‌یابد (Vessey, ۱۹۸۹).

برخورد با دی‌اتیل بسترول در جنین‌های هر دو جنس با ناهنجاری‌هایی همراه بوده است. ناهنجاری‌های گزارش شده در زنان عبارتند از: حفره رحمی هیپوپلاستیک T-شکل؛ کلاهیک، تیغه، سرپوش، و طوقه سرویکس؛ و لوله‌های فالوپ «پژمرده» (Goldberg, ۱۹۹۹, Salle, ۱۹۹۶). همان‌طور که در فصل ۳ شرح داده شده است، زنانی که با DES در رحم برخورد داشته‌اند، بعداً بیشتر دچار یائسگی زودرس و سرطان پستان می‌شوند (Hoover, ۲۰۱۱). مردان ممکن است دچار کیست‌های اپیدیدیمی، میکروفالوس، هایپوسپادیاس، کریپتورکیدیسم و هیپوپلازی بیضه شوند (Klip, ۲۰۰۲; Stillman, ۱۹۸۲).

■ سرکوب‌کننده‌های ایمنی

برخی اعمال ایمونولوژیک برای نگه‌داری حاملگی در فصل ۵ بحث شده‌اند. با توجه به این برهم‌کنش‌های مهم، منطقی است که تصور کنیم داروهای سرکوبگر ایمنی بر روی حاملگی تأثیر می‌گذارند.

کورتیکواستروئیدها

این داروها شامل گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها هستند که اثرات ضد التهابی و سرکوبگر ایمنی دارند. کورتیکواستروئیدها به طور رایج برای درمان بیماری‌های شدید طبی مانند آسم و بیماری خودایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مطالعاتی که بر روی حیوانات انجام گرفته‌اند، این داروها سبب ایجاد کام شکری شده‌اند. با این حال در مطالعه متاآنالیز مورد شاهی که توسط برنامه Motherisk انجام شد، مواجهه با کورتیکواستروئید سیستمیک با افزایش سه برابری در شکاف کام همراه بود. یعنی میزان خطر مطلق معادل ۳ در ۱۰۰۰ بود (Park-Wyllie, ۲۰۰۰). مع‌هذا، در مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر

■ بد رادیواکتیو

بد رادیواکتیو ۱۳۱ برای درمان تیروئیت و سرطان تیروئید استفاده شده و در اقدامات تشخیصی نیز برای اسکن تیروئید به کار می‌رود این دارو همچنین جزئی از درمان ید - ۱۳۱ تیروئیدومایست است که برای درمان نوعی از لنفوم غیرهوپچکین استفاده می‌شود. مصرف این دارو در حین بارداری ممنوع است، زیرا به راحتی از جفت عبور می‌کند و تا پایان هفته ۱۲، به شدت در تیروئید جنین تجمع می‌یابد. این دارو ممکن است سبب هیپوتیروئیدی نوزادی و جنینی غیرقابل بازگشت یا شدید باشد که منجر به کاهش ظرفیت ذهنی و تأخیر بلوغ اسکلتی می‌شود (Jubilant Drug Image, ۲۰۱۶). تست‌های بارداری باید قبل از تجویز ید رادیواکتیو - ۱۳۱ انجام شود.

■ سرب

برخورد پره‌ناتال با سرب، با ناهنجاری‌های رشد جنین و تأخیر رشد و نمو در کودکی و ناهنجاری‌های رفتاری همراه است. طبق CDC (۲۰۱۰)، هیچ سطحی از سرب وجود ندارد که در طی حاملگی بی‌خطر شناخته شود. مراقبت از حاملگی‌های در خطر در فصل ۹ بحث شده است.

■ جیوه

زیاده‌های زیست محیطی از متیل جیوه در خلیج مینی‌سوتا، ژاپن و مناطق روستایی عراق حکایت از آن دارند که سیستم عصبی در حال نمو، آسیب‌پذیری خاصی نسبت به اثرات فلزات سنگین دارد. مواجهه پره‌ناتال سبب ایجاد اختلالاتی در تقسیم و مهاجرت سلول عصبی و در نتیجه پیدایش طیفی از نقایص (از تأخیر نموی و ناهنجاری‌های خفیف عصبی گرفته تا میکروسفالی و آسیب شدید مغزی) می‌گردد (Choi, ۱۹۷۸).
نگرانی اصلی برای برخورد پره‌ناتال با جیوه مصرف برخی از انواع ماهی‌های بزرگ است (فصل ۹). (۲۰۱۷a) FDA توصیه می‌کند که زنان باردار و شیرده از مصرف ماهی خالی، مایه، شکاری بزرگ، ماهی قرمز نارنجی، کوسه، شمشیر ماهی، شاه‌گورماهی، یا ماهی tile خودداری نمایند.

■ داروهای مورد استفاده

در روان‌پزشکی

درمان بیماری‌های روان‌پزشکی در حاملگی، شامل بحث در مورد سود و زیان‌های درمان‌های مختلف روان‌پزشکی در فصل ۶۱ بحث شده است. نقایص خاص هنگام تولد و عواقب ناگوار همراه با مصرف برخی داروها در اینجا بیان شده‌اند.

لیتیم

لیتیم سبب ایجاد ناهنجاری قلبی نادری به نام آنومالی ایشتاین می‌گردد که تنها ۱ مورد در هر ۲۰۰۰۰ تولد دیده می‌شود. وجه مشخصه آن عبارت است از: جابجایی درجه سه‌لتی به سمت پایین یا به سمت نوک قلب، اغلب باعث رگورژیتاسیون شدید درجه سه‌لتی و بزرگی قابل توجه دهلیز راست می‌شود، که باعث ناخوشی قابل ملاحظه می‌گردند. لیتیمی با اینکه یک گزارش از اسناد کودک لیتیمی، گزارش کرده است که خطر آنومالی ایشتاین ۳٪ است، سری‌های بعدی نشان دادند که ریسک قابل نسبت دادن، برای آنومالی ایشتاین و آنومالی‌های قلبی همراه آن در سمت راست قلب تنها ۱ تا ۴ در هر ۱۰۰۰ حاملگی برخورد یافته است (Yacobi, ۲۰۰۸; Patorno, ۲۰۱۷). در یک مطالعه مروری از ۴ بررسی مورد شاهدهی که بر روی بیش از ۲۰۰ شیرخوار مبتلا به آنومالی ایشتاین انجام شد، هیچ موردی به تماس با لیتیم مربوط نبود (Cohen, ۱۹۹۴).

توکسیسیتی نوزادی لیتیم، ناشی از تماس با لیتیم در نزدیکی زمان زایمان است. شرکت تولیدکننده توصیه می‌کند که در صورت امکان دوز کاهش داده شود و یا دارو ۲ تا ۳ روز قبل از زایمان برای جلوگیری از این عارضه قطع شود (West-Ward, ۲۰۱۶). یافته‌ها معمولاً ممکن است برای ۱ تا ۲ هفته پایدار بمانند، شامل این موارد هستند: هیپوتیروئیدی نوزادی، دیابت بی‌مزه، کاردیومگالی، برادی‌کاردی، اختلالات الکتروکاردیوگرام، سیانوز و هایپوتونی (ACOG, ۲۰۱۶).

مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRIs) و نوراپی‌نفرین

این گروه از داروها به عنوان یک تراتوژن عمده در نظر گرفته

بارداری را شامل می‌شد) تنها یک تا دو مورد در هر ۱۰۰۰ تولد را شناسایی کرده است (Kieler, ۲۰۱۲; Huybrechts, ۲۰۱۵). نه تنها احتمال ایجاد این وضعیت نسبتاً کم است بلکه موارد مرتبط با داروی SSRI شدید نبوده‌اند (Ornoy, ۲۰۱۷).

داروهای ضد سایکوز

داروی ضد جنونی وجود ندارد که تراتوژن در نظر گرفته شود. نوزادان برخورد یافته، با این علایم خود را نشان می‌دهند: حرکات عضلانی غیرطبیعی اکستراپیرامیدال، و علائم محرومیت شامل تحریک‌پذیری، افزایش یا کاهش غیرطبیعی تون عضلانی، لرزش، خواب‌آلودگی، دشواری در تغذیه، و غیرطبیعی بودن تنفس. این یافته‌ها غیراختصاصی و گذرا هستند و مشابه سندرم رفتاری نوزادی که پس از برخورد با SSRI توصیف شده است، هستند. هشدار FDA (۲۰۱۱) تمام داروهای این گروه را فهرست کرده است. این‌ها شامل داروهای قدیمی‌تر مثل هالوپریدول، و کلرپرومازین و داروهای جدیدتر مثل آریپیپرازول، الانزاپین، کوئتیاپین و ریسپریدون هستند.

■ رتینوئیدها

این مشتقات ویتامین A، از تراتوژن‌های انسانی بسیاری قوی هستند. سه رتینوئیدی که در آمریکا در دسترس هستند وقتی به صورت خوراکی تجویز می‌شوند، به شدت تراتوژن‌اند (ایزوترتینوئین، آسیترتین و بکساروتن). با جلوگیری از مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی طی امبریوژنز، باعث طیفی از نقایص ستیغ عصبی که امبریوپاتی رتینوئیک اسید نامیده می‌شود، می‌شوند که درگیرکننده سیستم عصبی مرکزی، صورت، قلب و تیموس است (تصویر ۵-۱۲). آنومالی‌های حاصل ممکن است شامل این مواد باشد: ونتریکولومگالی، رشد نامناسب استخوان‌های صورت و کرانیوم، کوچک بودن گوش‌ها با عدم وجود گوش‌ها، کوچک بودن فک تحتانی، شکاف کام، نقایص قلبی تنه مخروطی و آپلازی یا هیپوپلازی تیموس.

ایزوترتینوئین

۱۳- سیس رتینوئیک اسید یک ایزومر ویتامین A است که تمایز

نمی‌شوند (ACOG, ۲۰۱۶). تنها مورد استثنا پاروکستین است که با افزایش خطر ناهنجاری قلبی به خصوص نقایص سپتوم بین بطنی و بین دهلیزی همراهی داشته است. سه منبع داده گسترده (اسناد ملی سوئد، بیمه آمریکا و برنامه خطرات مادری) همگی گزارش کردند که پس از برخورد با پاروکستین در سه ماهه اول، ناهنجاری‌های قلبی ۱/۵ تا دو برابر افزایش می‌یابد (Bar-Oz, ۲۰۰۷; Sebel, ۲۰۱۷). به این دلایل، ACOG (۲۰۱۶b) توصیه کرده است که از مصرف پاروکستین در زنانی که قصد بارداری دارند اجتناب شود و برای آنهایی که در سه ماهه اول پاروکستین مصرف کرده‌اند، اکوکاردیوگرافی جنینی انجام شود.

عواقب نوزادی در برخورد پره‌ناتال با مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین (SSRI) و مهارکننده‌های بازبرداشت نوراپی نفرین (SNRI) شناسایی شده‌اند. حدود ۲۵٪ نوزادانی که با SSRI در اواخر حاملگی برخورد داشته‌اند، نشان داده شده که یک یا بیشتر یافته‌های غیر اختصاصی نشان‌دهنده نامناسب بودن تطابق نوزادی داشته‌اند (Chamber, ۲۰۰۶; Costei, ۲۰۰۲; Jordan, ۲۰۰۸). همه این‌ها با هم سندرم رفتاری نوزاد نامیده می‌شوند و یافته‌ها شامل این موارد است: ناآرامی، تحریک‌پذیری، هایپر یا هایپوتونی، اختلالات تغذیه‌ای غیرطبیعی، استفراغ، هایپوگلیسمی، ناپایداری دمای بدن، و ناهنجاری‌های تنفسی. خوشبختانه این آثار نوزادی خفیف و خودمحدود شونده هستند و حدود ۲ روز طول می‌کشند. Jordan و همکارانش (۲۰۰۸) گزارش کردند که نوزادان متولد از مادرانی که افسردگی آنها در طی حاملگی با دارو درمان نشده بود، نسبت به نوزادانی که با SSRI برخورد داشتند، احتیاج به مراقبت بیشتر و بستری طولانی‌تر نداشتند. به طور نادر شیرخوارانی که در اواخر حاملگی با SSRI برخورد داشته‌اند، ممکن است ناهنجاری‌های تطابق شدیدتری نشان دهند (Ornoy, ۲۰۱۷).

نگرانی دیگر در مورد برخورد در اواخر بارداری، احتمال همراهی SSRI و افزایش دائم فشارخون ریوی در نوزادان (PPHN) است. بروز آن در جمعیت معمولی ۲ در ۱۰۰۰ شیرخوار ترم است و با این موارد مشخص می‌شود: مقاومت بالای عروق ریوی، شانت راست به چپ، و هیپوکسمی. دو مطالعه هم‌گروهی جمعیتی اخیر (که هر دو بیشتر از ۵ میلیون



نصویر ۱۲-۵
اسیریوبانی ناشی از
ایزوترتینوئین. ۸.
فقدان گوش‌ها یا
کوچک بودن آنها به
صورت دوطرفه، به
همراه تنگی مجرای
گوش خارجی. B.
فرورفتگی و
مسطح بودن بل بینی
و افزایش غیرطبیعی
فاصله چشم‌ها از
یکدیگر.

در بدن باقی می‌ماند (Stiefel Laboratories, ۲۰۱۵). برای
مشخص کردن برخورد، سازنده‌ی آسیترتین یک برنامه‌ی مدیریت
خطر به نام «Do Your P.A.R.T.» طراحی کرده است
(Pregnancy prevention Actively Required during
after treatment & پی‌گیری از بارداری در حین و بعد از درمان
مورد نیاز است). این برنامه ادامه‌ی پیشگیری از بارداری را حداقل تا
سه سال پس از قطع دارو توصیه می‌کند.

بکساروتین

این دارو، یکی از اعضای زیرگروهی از رتینوئیدها است که برای
درمان لنفوم سلول T به کار می‌رود. هنگامی که این دارو در
مقادیری مشابه با دوزهای مورد استفاده در انسان، به موش‌های
صحرائی تجویز شد، سبب ایجاد ناهنجاری‌های چشم و گوش،
کام شکری، و استخوانی‌شدن ناقص گردید. برای دریافت این
دارو، شرکت سازنده توصیه به استفاده از دو روش پیشگیری از
بارداری کرده است که از ۱ ماه قبل از درمان شروع می‌شود و تا
یک ماه بعد از قطع درمان ادامه می‌یابد و ماهانه در حین مصرف
دارو، تست بارداری انجام می‌شود (۲۰۱۵، Valcant
Pharmaceuticals). مردانی که بکساروتین مصرف می‌کنند و

سلول‌های اپی‌تلیال را تحریک می‌کند و برای مشکلات پوستی
به خصوص آکنه‌ی ندولار کیستیک استفاده می‌شود. برخورد در
سه ماهه اول با میزان بالایی از سقط، همراه است و تا $\frac{1}{3}$
جنین‌های زنده مانده مالفورماسیون خواهند داشت (Lammer,
۱۹۸۵). برنامه iPLEDGE یک REMS توصیه شده از طرف
FDA در مورد ایزوترتینوئین است که در این آدرس یافت
می‌شود: www.ipledgeprogram.com یک برنامه براساس وب
نیازمند همکاری همه بیماران، پزشکان و داروسازان است تا از
برخورد رویانی - جنینی کاملاً جلوگیری شود. با اینکه کشورهای
دیگر هم برنامه مشابهی دارند، تماس ناخواسته یک نگرانی
جهانی باقی‌مانده است (Crijns, ۲۰۱۱).

آسیترتین

این رتینوئید برای درمان پسوریازیس شدید استفاده می‌شود.
آسیترتین به عنوان جایگزین برای اترتینات (یک رتینوئید
لیوفیل با نیمه عمر طولانی ۱۲۰ روز) معرفی شد، با استفاده از
اتریتینات تا دو سال بعد از قطع دارو، هم‌چنان نقایص تولد
مشاهده می‌شد. با وجود اینکه آسیترتین نیمه عمر کوتاهی دارد،
به اتریتینات متابولیزه می‌شود و در نتیجه مدت طولانی

هم یک پیش ساز ویتامین A است و در صورتی که بیش از ۱۰/۰۰۰ واحد روزانه در سه ماهه اول مصرف شود، باعث نقایص ستیخ عصبی می شود (Rothman, ۱۹۹۵). منطقی به نظر می رسد که از دوزهای بیشتر از ۳۰۰۰ واحد روزانه توصیه شده، اجتناب شود (آکادمی طب اطفال آمریکا، ۲۰۱۷).

■ تالیدوماید و لنالیدومید

تالیدومید، احتمالاً بدنام ترین تراتوژن انسانی است، و در قریب به ۲۰ درصد از جنین هایی که در طول پنجره زمانی خاص مربوطه (از روز ۳۴ تا ۵۰ قاعدگی) در معرض تماس با آن قرار می گیرند، سبب ایجاد ناهنجاری هایی می گردد. مالفورمسیون مشخصه فوکومیلیا است که عدم وجود یک یا چند استخوان دراز است که باعث می شود دست ها یا پاها به طور مستقیم توسط چند استخوان کوچک باقی مانده به تنه متصل شوند. ناهنجاری های قلبی، گوارشی، ناهنجاری های گوش و چشم و دیگر نقایص اندام به دنبال برخورد با تالیدومید شایع هستند. شرکت سازنده گزارش می کند که تا ۴۰ درصد نوزادان مبتلا از دوره نوزادی جان سالم به در نمی برند (Celgene, ۲۰۱۷a).

تالیدوماید از سال ۱۹۵۶ تا ۱۹۶۰ (یعنی پیش از آنکه تراتوژن بودن آن کشف شود) در خارج از ایالات متحده یافت می شد. فاجعه ای که متعاقب مصرف این دارو با ابتلای هزاران کودک ایجاد گردید، چند اصل مهم تراتولوژی را به پژوهشگران آموزش داد.

۱. تصور می شد جفت یک سد کامل و نفوذناپذیر در برابر مواد سمی از مادر به جنین است (مگر آنکه دوز این مواد سمی در حد دوزهای کشنده برای مادر باشد) (Dally, ۱۹۹۸).

۲. پژوهشگران تا آن زمان هنوز به وجود تفاوت های چشمگیر در میزان آسیب پذیری گونه های مختلف نسبت به داروها و مواد شیمیایی پی نبرده بودند. لذا، از آنجایی که تالیدوماید در موش و موش صحرایی آزمایشگاهی هیچ گونه نقایصی را ایجاد نکرده بود، پژوهشگران تصور می کردند که این دارو برای انسان خطری دربر ندارد.

۳. تالیدوماید رابطه تنگاتنگ بین زمان مواجهه و نوع نقایص

شریک جنسی آنها قابلیت باردار شدن را دارد، توصیه می گردد در حین نزدیکی از کاندوم استفاده نمایند و این نکته را تا یک ماه پس از قطع دارو نیز رعایت کنند.

رتینوئیدهای موضعی

این ترکیبات، به طور اولیه برای درمان آکنه استفاده می شدند، اما امروزه به طور شایع برای تخریب پوست ناشی از آفتاب استفاده می شوند، طوری که به آنها دارویی - آرایشی می گویند (Panchaud, ۲۰۱۲). شایع ترین داروهای موضعی مورد استفاده شامل ترتینوئین، ایزوترتینوئین و آداپالان هستند. جذب سیستمیک پایین است و این برخلاف احتمال ایجاد تراتوژنیستی است. گزارش های موردی منفردی حاکی از ناهنجاری ها به دنبال مصرف ترتینوئین موضعی هستند و مشخص نیست که آیا این به خاطر متفاوت بودن در جذب است و یا شاید حساسیت بالقوه فردی علت آن باشد (Kaplan, ۲۰۱۵). گرچه یک مطالعه ی آینده نگر توسط سرویس اطلاعات تراتولوژی اروپا، نشان داد که افزایش در سقط خودبه خودی و یا موردی از امبریوپاتی ناشی از رتینوئید مشاهده نشد (Panchaud, ۲۰۱۲). یک مرور سیستماتیک که توسط برنامه Motherisk انجام شد، ۶۳۵ بارداری را که با رتینوئید موضعی تماس داشتند، بررسی کرده بود. محققان خطر بیشتری را برای ناهنجاری های مادرزادی، سقط خودبخودی، وزن کم هنگام تولد یا زایمان زودرس شناسایی نکردند (Kaplan, ۲۰۱۵). این نتایج می تواند مادران بارداری که تماس ناخواسته داشته اند را مطمئن سازد که خطری جنین را تهدید نمی کند.

قابل توجه است که شرکت سازنده تازاروتن استعمال این دارو را بر سطح کافی از بدن قابل مقایسه با مصرف خوراکی آن می داند بر این اساس، مصرف آن در بارداری توصیه نمی شود (Allergan, ۲۰۱۷).

ویتامین A

دو فرم طبیعی ویتامین A وجود دارد. بتاکاروتن که پیش ساز ویتامین A است و در میوه و سبزیجات یافت می شود و هیچ نقص هنگام تولدی را باعث نمی شود (Oakley, ۱۹۹۵). رتینول



تصویر ۱۲-۶. امبریوپاتی ناشی از وارفارین یا سندرم وارفارین مسمی هیپوپلازی بینی و پرورنگی پل بینی. که در تصویر سونوگرافی دیده می شود (A). و همان نوزاد (B)

می نمایند، و می توانند سبب ایجاد عوارض شدید رویانی و جنینی شوند. آنالوگ های وارفارین مثل کومادین در بارداری ممنوع هستند. تنها استثنا که در فصل ۴۹ بحث شده است، درمان خانم هایی است که دریچه مکانیکی قلب دارند و در معرض خطر ترومبوآمبولی می باشند (Bristol- Myers Squibb، ۲۰۱۷a).

امبریوپاتی ناشی از وارفارین با هیپوپلازی بینی و نیز نقطه نقطه ای شدن اپیفیزها مشخص می شود (تصویر ۱۲-۶). نوزادان مبتلا ممکن است آترزی کوان و نتیجتاً دیسترس تنفسی داشته باشند. این سندرم، یکی از فنوکی های کندرو دیسپلازی پانکتا^۱ (گروهی از بیماری های ژنتیک که تصور می شود در اثر نقایص ارثی در اوستئوکلسین ایجاد می گردند) به شمار می رود. در مطالعاتی که پیش از نیمه سال های ۱۹۸۰ انجام شد، وارفارین امبریوپاتی در حدود ۱۰٪ از حاملگی های برخورد یافته گزارش شده بود (Briggs، ۲۰۱۱). یک مطالعه ی جدیدتر از سرویس اطلاعات تراتولوژی اروپا که بیش از ۶۰۰ حاملگی برخورد یافته با آنتاگونیست های ویتامین K را بررسی کرده بود امبریوپاتی وارفارین تنها در کمتر از ۱٪ موارد رخ داد، اگرچه میزان کلی ناهنجاری های ساختمانی، حدود چهار برابر افزایش پیدا کرده بود (Shaefer، ۲۰۰۶). خطر امبریوپاتی در زنانی که بیش از ۵mg روزانه نیاز دارند، بیشتر است (Vitale، ۱۹۹۹).

برخورد با وارفارین بعد از سه ماهه اول بارداری ممکن است باعث خونریزی داخل ساختمان های جنینی شود و به این ترتیب باعث ناهنجاری رشد و دفورمیتی حاصل از اسکار شود

ایجاد شده را آشکار ساخت (Vargesson، ۲۰۱۵). به عنوان مثال، آمپای اندام فوقانی فقط در اثر مواجهه با این دارو در طول روزهای ۲۴ تا ۳۰ پس از لقاح و فوکومیلیای اندام فوقانی در اثر مواجهه با دارو در روزهای ۲۴ تا ۳۳ ایجاد می گردید فوکومیلیای اندام تحتانی در اثر مواجهه در طول روزهای ۲۷ تا ۳۳، ایجاد می شدند.

تالیدومید برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ در آمریکا تأیید شد و در حال حاضر برای درمان اریتم لپروزوم ندوزوم و مالتیپل میلوما به کار می رود (Celgene، ۲۰۱۷a). FDA انجام REMS برای تالیدومید را که THALOMID REMS نامیده می شود، توصیه کرده است که قبل از دسترسی بیماران، پزشکان و داروسازها به دارو مورد نیاز است.

لذا تالیدومید یک آنالوگ تالیدومید است که برای درمان برخی از انواع سندرم میلودیس پلاستیک ها و مولتیپل میلوما به کار می رود در بسیاری از گونه های حیوانی از جفت می گذرد و در میمون ها سبب ایجاد اختلالات اندامی شبیه تالیدوماید می گردد (Celgene، ۲۰۱۷b). به علت نگرانی های واضح در مورد تراتوژنیسیته، یک برنامه توزیع محدود مشابه آنچه برای تالیدومید استفاده می شود، تهیه شده است.

■ وارفارین

وارفارین یک آنتاگونیست ویتامین K و یک ضد انعقاد قوی است، وارفارین، وزن مولکولی پایینی داشته، به سهولت از جفت عبور

1- chondrodysplasia punctata

جدول ۵-۱۲. عملکرد فارماکولوژیک و عوارض جانبی برخی داروهای گیاهی		
گیاه و نام رایج آن	اثر فارماکولوژیک	نگرانی‌ها
Aloe (خوراکی)	تحریک عضله صاف	احتمالاً باعث انقباضات رحم می‌شود.
کوهوش سیاه	تحریک عضله صاف	باعث انقباضات رحم می‌شود و همچنین ساختمانی نسبه استروژن دارد
کوهوش آبی	تحریک عضله صاف	باعث انقباضات رحم می‌شود. حاوی ترکیباتی است که در مطالعات حیوانی تراتوژن بوده‌اند.
اکیسانسه (گل مخروطی ارغوانی)	فعال کردن ایمنی سلولی	واکنش‌های آلرژیک؛ کاهش تأثیر داروهای سرکوبگر ایمنی
افدرا (ma huang)	افزایش ضربان قلب و فشار خون از طریق آثار سمپاتومیمتیک مستقیم و غیرمستقیم	خطر MI و سکته مغزی، آریتمی و فشارخون بالا؛ مصرف آن موجب تخلیه کاتکول آمین‌های درونی می‌شود؛ با داروهای MAOI تداخل خطرناکی دارد
روغن گل مغربی (Evening primrose oil)	حاوی لینولئیک اسید که یک پیش‌ساز پروستاگلاندین است	امکان عوارض در صورتی که برای القای زایمان استفاده شود.
سیر (ajo)	مهار تجمع پلاکتی و افزایش فیبرینولیز؛ فعالیت بر ضد فشار خون بالا	احتمال افزایش خطر خونریزی، به ویژه در صورت مصرف همزمان با داروهای مهارکننده تجمع پلاکتی وجود دارد
زنجبیل (ginger)	مهار سیکلواکسیژناز، مهار ترومبوکسان سنتتاز	افزایش احتمالی خطر خونریزی
جنکو بیلوبا (ginseng)	آنتی‌آگلوان	خطر خونریزی، با مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز تداخل دارد
قلقل ضد سمی (یا kava, awa)	کاهش گلوکز خون، مهار تجمع پلاکتی؛	هیپوگلیسمی؛ افزایش احتمالی خطر خونریزی؛ افزایش فشارخون رخت‌زایی تحمل‌ناپذیر قطع
سنبل‌الطیب (vandal, all heal, root)	رخوت‌زا، ضد اضطراب	رخوت‌زا، آسیب کبدی؛ علائم ترک حاد مشابه بنزودیازپین‌ها
(garden heliotrope)	رخوت‌زا	
Yohimbe		افزایش فشار خون، آریتمی

ترکیبات گیاهی خاصی را تهیه می‌کند ولی آمارهای ایمن معمولاً محدود هستند (Wiesner, ۲۰۱۲). مطالعات حیوانی انجام نشده است، و معلومات ما درباره عوارض آنها نیز الزاماً محدود به گزارش‌هایی است که درباره مسمومیت حاد ناشی از آنها منتشر گردیده‌اند (Hepner, ۲۰۰۲; Sheehan, ۱۹۹۸). به علاوه، هویت، کمیت و تمامی اجزای تشکیل دهنده آنها نیز غالباً ناشناخته هستند. با توجه به این عدم اطمینان و شناخت، به نظر می‌رسد باید به زنان باردار توصیه کرد که از مصرف این مواد خودداری ورزند. فهرست چند فراورده گیاهی به همراه عوارض احتمالی آنها در جدول ۵-۱۲ ارائه شده است.

■ مواد اعتیادآور

به صورت نه چندان شایع جنین‌ها در معرض تماس یک یا چند ماده غیرقانونی اعتیادآور قرار می‌گیرند. عواقب مربوط به این

(Warkany, ۱۹۷۶). تقریباً ۵۰ درصد موارد گزارش شده امبریوپاتی ناهنجاری‌های CNS نیز دارند (Van Driel, ۲۰۰۲). ناهنجاری‌های ممکن است شامل این موارد باشد: آرنزی کورپوس کالوزوم، آرنزی ورمیس مخچه، که ناهنجاری دندی - واکر نامیده می‌شود، میکروفتالمیا و اتروفی اپتیک (Hall, ۱۹۸۰). شیرخواران مبتلا، در خطر کوری، کری و تأخیر رشد و تکامل هستند.

■ درمان‌های گیاهی

برآورد کردن میزان خطر درمان‌های گیاهی مختلف بسیار چالش و بحث برانگیزتر است چرا که مطالعه بر روی آنها کمتر می‌باشد و این ترکیبات تابع قوانین FDA نیستند. کمیته اروپایی فراورده‌های پزشکی گیاهی، نمودارها و گزارشات ارزیابی مواد و

ناهنجاری‌های دستگاه ادراری تناسلی گزارش شده است (Lipshultz, ۱۹۹۱; Chasnoff: ۱۹۸۸; Van Gelder, ۲۰۰۹). مصرف کوکائین با محدودیت رشد جنین و زایمان پره‌ترم همراه بوده است. کودکانی که در دوران جنینی با این ماده برخورد داشته‌اند، ریسک افزایش یافته برای ناهنجاری‌های رفتاری و نقایص شناختی دارند (Bada, ۲۰۱۱; Gouin, ۲۰۱۱).

مواد افیونی (مخدرها)

افزایش قابل ملاحظه در مصرف نارکوتیک‌ها بین زنان حامله و غیر حامله به درستی اپیدمی نام گرفته است. به عنوان یک گروه اپیوئیدها به نظر نمی‌رسد که یک تراتوژن مازور باشند، گفته شده است NBDPS مختصری افزایش خطر برای اسپاینابیفید، گاستروشیزی و ناهنجاری‌های قلبی در مواقعی که برخورد با درمان اپیوئید قبل از بارداری وجود داشته است، گزارش کرده است (Broussard, ۲۰۱۱). ACOG (۲۰۱۷c) تأکید می‌کند که این افزایش بالقوه ولی کم درمادرزادی با درمان نگهدارنده باید با خطرات مرتبط با سوء مصرف کنترل نشده اپیوئید سنجیده شود. اعتیاد به هروئین با عواقب جانبی بارداری همراه است که ناشی از اثرات محرومیت مکرر نارکوتیک بر جفت و جنین می‌باشد (ACOG, ۲۰۱۷c). این عوارض شامل تولد پیش از موعد، جدا شدن جفت، محرومیت رشد جنین و مرگ جنین است.

ترک نارکوتیک در دوران نوزادی، که سندرم ترک نوزادی نامیده می‌شود در حدود ۴۰ تا ۹۰٪ از جنین‌ها برخورد یافته، بروز می‌یابد (Blinick, ۱۹۷۳; Dashe, ۲۰۰۲; Creanga, ۲۰۱۲; Zelson, ۱۹۷۳). مشخصات آن به این شرح است: تحریک‌پذیری سیستم عصبی مرکزی که اگر درمان نشود ممکن است منجر به تشنج شود، همراه با تاکی‌پنه، اپیزودهای آپنه، تغذیه‌ی ضعیف و عدم رشد و نمو. نوزادان در معرض خطر، باید از نزدیک با استفاد از یک سیستم امتیازدهی پایش شوند و آنهایی که به شدت تحت تأثیر قرار گرفته‌اند با اپیوئید درمان می‌شوند (Finnegan, ۱۹۷۵). گروهی از نوزادان برخورد یافته که به سندرم ترک نوزادی مبتلا می‌شوند، در طی سال‌های اخیر افزایش یافته است (Creanga, ۲۰۱۲; Lind, ۲۰۱۵).

ACOG (۲۰۱۷c) توصیه می‌کند که زنان مبتلا به اختلال

مواد اعتیادآور ممکن است با نامناسب بودن سلامتی مادر، عدم تغذیه مناسب، عفونت‌ها و مصرف دیگر مواد مخدر، مخدوش شود. به علاوه، بسیاری از مواد غیرمجاز حاوی آلاینده‌هایی مانند سرب، سیانید، علف‌کش‌ها، و آفت‌کش‌ها هستند. برخی از رقیق‌کننده‌ها و ناخالصی‌ها ممکن است به طور مستقل، عوارض پره‌ناتال شدیدی را به دنبال داشته باشند. همان طور که در صفحات قبلی همین فصل شرح داده شده است، الکل یک تراتوژن مهم و شناخته شده است، و از آنجایی که خریدن آن از نظر قانونی مجاز بوده و در همه جا یافت می‌شود، تراتوژنیستی آن سبب مخفی ماندن مصرف سایر مواد اعتیادآور می‌گردد.

آمفتامین‌ها

این آمین‌های سمپاتومیمتیک، تراتوژن‌های مازور در نظر گرفته نمی‌شوند. متامفتامین آزادسازی دوپامین را تقویت کرده و باز برداشت آن را بلوک می‌کند. از متامفتامین‌ها برای درمان نارکولسی (حمله خواب) در بزرگسالان و نیز درمان اختلال کم توجهی/ بیش فعالی (ADHD) بیش فعال استفاده می‌شود. سوء مصرف متامفتامین از اواخر دهه ۱۹۸۰ در ایالات متحده افزایش یافته است (ACOG, ۲۰۱۷b). تماس داخل رحمی با این ماده منجر به افزایش عوارضی چون نوزادان با وزن تولد کم نسبت به سن بارداری (Smith, ۲۰۰۶; Gorman, ۲۰۱۴) می‌شود. عوارض هیپرتانسیو، جداسدگی جفت، تولد زودرس و مرده‌زایی عوارض مرتبط دیگر هستند (Gorman, ۲۰۱۴). ناهنجاری‌های رفتاری در شیرخواران و کودکان سنین مدرسه هر دو وجود دارد (Eze, ۲۰۱۶).

کوکائین

این ماده محرک CNS است. اکثر عوارض نامطلوب ناشی از کوکائین، به دلیل اثرات منقبض کننده عروقی و افزایش دهنده فشارخون آن ایجاد می‌گردند. این ماده ممکن است باعث عوارض جدی مادری مثل خونریزی مغزی، تخریب میوکارد، و جداسدگی جفت شود. مطالعات در مورد ناهنجاری‌های مادرزادی در مواقع برخورد با کوکائین، نتایج متناقضی داشته است، اما همراهی بین شکاف کاف، ناهنجاری‌های قلبی - عروقی و

مصرف ایپوئید باید حین بارداری بر روی درمان آگونیست‌های ایپوئید قرار گیرند تا خطرات ناشی از سوء مصرف غیرقانونی ایپوئیدها و رفتارهای مرتبط با آن کاهش یابد. این درمان‌ها شامل متادون معمولاً برنامه درمانی ایپوئید مجوزدار سرپایی یا بوپرنورفین است که در یک مرکز سرپایی توسط یک تجویزکننده مجوزدار بوپرنورفین داده می‌شود. برنامه درمانی چند رشته‌ای برای کاهش احتمال سوء مصرف بیشتر ایپوئید وقتی بیمار روی درمان نگهدارنده است، توصیه می‌شود. کالج (۲۰۱۷c) محرومیت از متادون طی بارداری را توصیه نمی‌کند چرا که احتمال عود آن بالاست. در بیمارستان پارکلند، به مصرف‌کنندگان حامله‌ی مواد مخدر پیشنهاد شد که برای کم کردن تدریجی مصرف متادون بستری شوند، با هدف کم کردن احتمال سندرم ترک نوزادی (Dashe, ۲۰۰۲؛ Stewart, ۲۰۱۳).

ماری جوانا

از مواد غیرقانونی است که به صورت شایع در بارداری استفاده می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷a). براساس آمارهای بررسی ملی استفاده دارویی و سلامت، شیوع استفاده از ماری جوانا در بارداری در سال ۲۰۱۴ تقریباً ۴ درصد بود (Brown, ۲۰۱۷). کانابینوئیدها، جزو ترانژن‌های مازور به حساب نمی‌آیند ولی در مورد آنها نگرانی‌هایی وجود دارد چرا که کانابینوئیدهای درون‌زاد نقش‌های کلیدی در رشد و تکامل مغز انسان باز می‌کنند. در یک متآنالیز که تقریباً ۸۰۰۰ بارداری در معرض آنها بررسی شدند، عوارض جانبی مثل تولد زودرس و وزن کم موقع تولد تنها هنگام مصرف همزمان با تنباکو افزایش یافته بود (Conner, ۲۰۱۶).

داروهای متفرقه

فن سیکلیدین (PCP) که گرد فرشته نیز نامیده می‌شود، سبب ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی نمی‌گردد. حالت ترک نوزادی که با ترمور، دلهره، و تحریک‌پذیری مشخص می‌گردد، در بیش از نیمی از نوزادانی که در معرض تماس با فن سیکلیدین قرار گرفته‌اند، مشاهده می‌شود. تولون یک حلال شایع برای رنگ و چسب است. برخوردهای شغلی نشان داده شده است که خطرات جنینی قابل توجهی دارد (Wilkins-Houg, ۱۹۹۷). وقتی در

زنان حامله در اوایل بارداری مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد، باعث امبریوپاتی تولون می‌شود، که از نظر فنوتیپ مشابه سندرم جنین الکلی است. ناهنجاری‌ها شامل این موارد است: اختلالات رشد قبل و بعد از تولد، میکروسفالی، هیپوپلازی مبه صورت، کوتاه بودن شکاف پلکی، پهن بودن پل بینی (Pearson, ۱۹۹۴). تا ۴۰٪ از کودکان برخورد یافته، تأخیر تکاملی دارند (Arnold, ۱۹۹۴).

■ تنباکو

دود سیگار حاوی مخلوط پیچیده‌ای از مواد است که شامل نیکوتین، کوتینین، سیانید، تیوسیانات، منوکسید کربن، کادمیم، سرب، و هیدروکربن‌های مختلف می‌باشند (Stillerman, ۲۰۰۸). بسیاری از این مواد علاوه بر آنکه فتوتوکسیک هستند، دارای اثرات وازواکتیو بوده یا سطوح اکسیژن را کاهش می‌دهند. تنباکو به عنوان یک ترانژن مازور در نظر گرفته نمی‌شود، با اینکه نقایص هنگام تولد خاص در نوزادان زنانی که سیگار می‌کشند، شیوع بیشتری دارد. به نظر منطقی می‌رسد که اثرات وازواکتیو دود تنباکو باعث ایجاد نقایص مادرزادی به علت اختلال عروقی شود. به عنوان مثال، شیوع سکانس پولاند، که با قطع خونرسانی که یک طرف قفسه سینه و اندام فوقانی همان طرف جنین ایجاد می‌شود، در سیگاری‌ها دو برابر افزایش می‌یابد (Martinez-Frias, ۱۹۹۹). افزایش خطر ناهنجاری‌های قلبی هم گزارش شده که ممکن است وابسته به دوز باشد (Sullivan, ۲۰۱۵؛ Alverson, ۲۰۱۱؛ Malek, ۲۰۰۸). در یک مطالعه با استفاده از داده‌های نظام ملی آمار سلامت بر روی بیش از ۶ میلیون تولد، مشخص شد که یک ارتباط بین سیگار کشیدن مادر و هیدروسفالی، میکروسفالی، امفالوسل، گاستروشیزی، شکاف لب و کام و ناهنجاری‌های دست وجود دارد (Honein, ۲۰۰۱). سیستم الکترونیکی تحویل نیکوتین ایمن به شمار نمی‌آیند چرا که نیکوتین بر مغز جنین و تکامل ریه‌های جنین اثر می‌گذارد (ACOG, ۲۰۱۷d).

مستندترین نتیجه تولید مثلی مرتبط با استعمال دخانیات، کاهش رشد جنین به صورت مستقیماً وابسته به دوز می‌باشد. وزن نوزادان مادران سیگاری، به طور متوسط ۲۰۰ گرم کمتر از

American College of Obstetricians and Gynecologists: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. Committee Opinion No. 717, September 2017.

Andreski MT, Lin AE, Abuelo DN, et al: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 149A(6):1241, 2009

Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286(2):208, 2001

Arnold GL, Kirby RS, Langendoerfer S, et al: Toluene embryopathy: clinical delineation and developmental follow-up. *Pediatrics* 93(2):216, 1994

Badi HS, Bann CM, Rauer CR, et al: Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: relationship between teacher and caretaker ratings (Maternal Lifestyle Study). *Neurotoxicol Teratol* 33(1):78, 2011

Bar-Or B, Einarson T, Einarson A, et al: Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 29(5):918, 2007

Barr M, Cohen MM: ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 44(5):485, 1991

Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 129(1):174, 2017

Billings RJ, Berkowitz RJ, Watson G: Teeth. *Pediatrics* 113(4Suppl):1120, 2004

Blinick G, Jerez E, Wallach RC: Methadone maintenance, pregnancy, and progeny. *JAMA* 225(5):477, 1973

Braems G, Denys H, De Wever O, et al: Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 16(11):1547, 2011

Briggs GG, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals: Coumadin (Warfarin) prescribing information, 2017a. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. Accessed September 24, 2017

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals: Sustiva (Efavirenz) prescribing information, 2017b. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf. Accessed September 24, 2017

Bromley R, Weston J, Adab N, et al: Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD010236, 2014

Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al: Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 204(4):314.e1, 2011

Brown QL, Sarver AL, Shmulewitz D, et al: Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002–2014. *JAMA* 317(2):207, 2017

Brunskill PJ: The effects of fetal exposure to danazol. *BJOG* 99(3):212, 1992

Buehler BA, Delimont D, van Waas M, et al: Prenatal prediction of risk of the fetal hydatid cyst syndrome. *N Engl J Med* 322:1567, 1990

Carey JC, Martinez L, Balken E, et al: Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(1):63, 2009

Celgene Corporation: Thalomid (Thalidomide) prescribing information, 2017a. Available at: <http://www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf>. Accessed September 24, 2017

Celgene Corporation: Revlimid (Lenalidomide) prescribing information, 2017b. Available at: <http://www.celgene.com/content/uploads/revlimid-pi.pdf>. Accessed September 24, 2017

Centers for Disease Control and Prevention: Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age—United States, 2006–2010. *MMWR* 61(28):534, 2012

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women, 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/lead-and-pregnancy2010.pdf>. Accessed September 24, 2017

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibition and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354(6):579, 2006

Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al: Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 62(5):1494, 2010

Chasnoff IJ, Chasnoff GM, Kaplan WE: Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. *Teratology* 37(3):201, 1988

Chaudhary SA, Jong G, Korten G: The fetal safety of levetiracetam: a systematic review. *Reprod Toxicol* 46(1):40, 2014

Chen BH, Lapham LW, Amin Zaki L, et al: Abnormal neuronal migration, deranged cerebellar cortical organization, and diffuse white matter astrogliosis of human fetal brain: A major effect of methyl mercury poisoning in utero. *J Neuropathol Neurol* 37(6):719, 1978

ناروتال مادران غیر سیگاری است، و مصرف افراطی سیگار، سبب کاهش شدیدتر وزن نوزادان می‌گردد (D'Souza و همکاران، ۱۹۸۱). مصرف سیگار، خطر ابتلا به وزن کم در هنگام تولد را دو برابر کرده و خطر محدودیت رشد جنینی را دو تا سه برابر افزایش می‌دهد (Werler، ۱۹۹۷). حتی کسی که دود سیگار را استنشام می‌کند در معرض وزن کم هنگام تولد است (Hegard، ۲۰۰۶). زنی که در اوایل دوران بارداری، مصرف سیگار را قطع می‌کند، عموماً دارای نوزادانی با وزن طبیعی در هنگام تولد هستند (Cliver، ۱۹۹۵). به علاوه، سایر عوارض مرتبط با استعمال دخانیات شامل وضع حمل پیش از موعد، دکولمان جفت و جفت سرراهی، سقط خودبخودی، و سندرم مرگ شیرخواران می‌باشند (ACOG، ۲۰۱۷d). احتمال آسم کودکان و چاقی نیز افزایش پیدا می‌کند.

منابع

Abel EL, Hannigan JH: Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol* 17(4):445, 1995

Actelion Pharmaceuticals: Opsumit (Macitentan) prescribing information, 2017. Available at: <http://www.opsumit.com/opsumit-prescribing-information.pdf>. Accessed September 24, 2017

Actelion Pharmaceuticals: Tracleer (Bosentan) prescribing information, 2016. Available at: www.tracleer.com/assets/PDRs/Tracleer_Full_Prescribing-Information.pdf. Accessed September 24, 2017

Adam MP, Polifka JE, Friedman JM: Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157(3):175, 2011

Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK, et al: Association between antibiotic use among pregnant women and urinary tract infections in the first trimester and birth defects. *National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 106(11):940, 2016

Allergan: Tazorac (Tazarotene) prescribing information, 2017. Available at: https://www.allergan.com/assets/pdf/tazorac_cream_pi.pdf. Accessed September 24, 2017

Alsaad AM, Kaplan YC, Koren G: Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 52:78, 2015

Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, et al: Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics* 127(3):e647, 2011

Alwan S, Chambers CD: Findings from the National Birth Defects Prevention Study: interpretation and translation for the clinician. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 103(8):721, 2015

American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists: At-risk drinking and alcohol dependence: obstetric and gynecologic implications. Committee Opinion No. 496, August 2013

American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Practice Bulletin No. 92, April 2008, Reaffirmed 2016

American College of Obstetricians and Gynecologists: Marijuana use during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 722, October 2017a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Methamphetamine abuse in women of reproductive age. Committee Opinion No. 479, March 2011, Reaffirmed 2017b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711, August 2017c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 721, October 2017d

فصل ۱۳

ژنتیک



@khu_medical

حداقل بخشی از آنها، منشأ ژنتیکی داشته باشند. پیش‌بینی و پیشگیری از این بیماری‌ها نیز در این محدوده می‌گنجند. بنابراین، ژنتیک پزشکی ارتباط نزدیکی با علم ژنومیک (که به مطالعه چگونگی فعالیت و تعامل ژن‌ها با یکدیگر می‌پردازد) دارد. ژنتیک پزشکی، علاوه بر وضعیت‌های ژنتیکی کروموزومی، مندلی و غیر مندلی که در این فصل بررسی شده‌اند، شامل تشخیص پیش از لانه‌گزینی و پیش از زایمان، و غربالگری نوزادان که به ترتیب در فصل‌های ۱۴ و ۳۲ بررسی شده‌اند نیز می‌شود.

بیماری ژنتیکی شایع است. بین ۲ تا ۳٪ از نوزادان با یک نقص ساختاری قابل تشخیص متولد می‌شوند، ۳٪ دیگر، دارای نقایصی هستند که تا ۵ سالگی مشخص می‌شوند و ۸ تا ۱۰٪ دیگر، تا ۱۸ سالگی یک یا چند ناهنجاری تکاملی یا عملکردی را بروز می‌دهند. از پیشرفت‌های علم ژنومیک به طور فزاینده‌ای برای تهیه اطلاعات در خصوص میزان استعداد ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی، استفاده می‌شود؛ و تمام نشانه‌ها بر این موضوع دلالت دارند که علم ژنومیک تشخیص پره‌ناتال را دگرگون خواهد کرد.

ژنومیک در مامایی
ناهنجاری در تعداد کروموزوم‌ها
ناهنجاری در ساختار کروموزوم‌ها
موزائیسیم کروموزومی
روش‌های توارث
بررسی سیتوژنتیک
بررسی ریزآرایه کروموزومی
توالی کامل ژنوم و توالی کامل اگزوم
DNA جنینی در گردش خون مادر

مرگ جنین ممکن است به دلیل ناهنجاری‌های خود تخمک و یا بعضی بیماری‌های مادر و یا پدر باشد. مرگ جنین اغلب به دنبال ناهنجاری‌های تکامل رویان است که با زندگی جنینی منافات دارد.

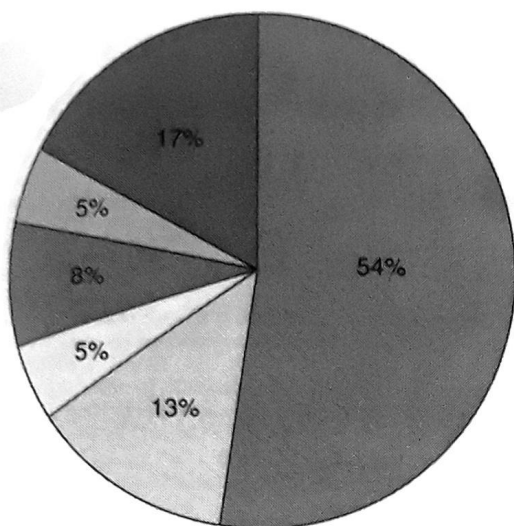
J. Whitridge Williams (1903)

در اولین ویرایش کتاب مامایی ویلیامز، او بندرت به وضعیت‌های ارثی که گرگورمندل ۵۰ سال قبل توضیح داده بود، اشاره کرده بود. در حالی که در سال ۲۰۱۷، علم ژنتیک یکی از شاخه‌های مهم و اصلی رشته مامایی به شمار می‌آید.

ژنتیک شاخه‌ای از علم است که با ژن‌ها، وراثت و تنوع خصوصیات ارثی سر و کار دارد. ژنتیک پزشکی به مطالعه اتیولوژی و پاتولوژی آن دسته از بیماری‌های انسان می‌پردازد که

ژنومیک در مامایی

پروژه ژنوم انسانی، که در سال ۲۰۰۳ کامل شد، در حدود ۲۵۰۰۰ ژن انسانی را شناسایی کرد؛ و منجر به گسترش سریع پژوهش‌های ژنومیک در جهت درک بهتر زیست‌شناسی بیماری‌ها شد (McKusick, ۲۰۰۳). بیشتر از ۹۹ درصد از DNA



- Trisomy 21 (23:10,000)
- 45,X (3:10,000)
- Trisomy 18 (6:10,000)
- 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY (2:10,000)
- Trisomy 13 (2:10,000)
- Other (23:10,000)

تصویر ۱۳-۱. شیوع و نسبت نسبی ناهنجاریهای کروموزومی انتخاب شده از EUROCAT مربوط به موارد ثبت شده جمعیتی که بیشتر از ۱۰/۰۰۰ تولد زنده آنابلوئید، مرگ جنینی و ختم بارداری را شامل می‌شود.

ماهه اول، تقریباً ۲۰ درصد آن در سه ماهه دوم و ۶ تا ۸ درصد مرده‌زایی و مرگ‌های ابتدای کودکی را تشکیل می‌دهد (۲۰۱۶، Wou؛ ۲۰۰۴، Stevenson؛ ۲۰۱۲، Reddy). در شبکه نظارت اروپایی آنومالی‌های مادرزادی (EUROCAT) مربوط به موارد ثبت شده جمعیتی، ناهنجاری‌های کروموزومی در ۰/۴ درصد از تولدها شناخته شدند (۲۰۱۲، Wellesley). در بارداری‌های شناخته شده مبتلا به آنابلوئیدی، تریزومی ۲۱ به تنهایی بیش از نیمی از تمامی موارد را تشکیل می‌دهد. تریزومی ۱۸ تقریباً ۱۵ درصد و تریزومی ۱۳، ۵ درصد موارد را شامل می‌شود (تصویر ۱۳-۱).

نام‌گذاری استاندارد

کاریوتیپ‌ها با استفاده از سیستم بین‌المللی نامگذاری

1- National Center for Biotechnology Information
2- Genetic Home Reference

ما یکسان است، اما کد ژنتیکی در هر ۲۰۰ تا ۵۰۰ جفت باز تغییر می‌کند که معمولاً به عنوان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی گفته می‌شود. ژنوم انسانی محتوی بیشتر از ۸۰ میلیون از چنین تنوع ژنتیکی است و دانستن نقش بالقوه آنها در بیماری نه تنها مستلزم تفسیر پیچیده است بلکه ادغام منابع را می‌طلبد (۲۰۱۵، Rehman).

NCBI^۱ چندین پایگاه داده ژنتیک و ژنومیک را اداره می‌کند، که برای حرفه مامایی و طب مادر و جنین مفید هستند. بانک اطلاعاتی مرور ژنی اطلاعات بالینی را برای تقریباً ۷۰۰ وضعیت ژنتیکی تهیه می‌کند که شامل معیارهای تشخیصی، درمان و ملاحظات مشاوره ژنتیک می‌باشد (NCBI، ۲۰۱۷a). بانک اطلاعاتی ثبت آزمایشات ژنتیک (GTR) محتوی اطلاعاتی درخصوص فواید و محدودیت‌های تست‌های موجود برای اختلال مورد نظر است. این بانک بیشتر از ۴۸۰۰۰ تست ژنتیکی و دستورالعمل جمع‌آوری نمونه و انتقال به آزمایشگاه خاص در جهان را فهرست می‌کند (NCBI، ۲۰۱۷b). بانک اطلاعاتی دیگری، نسخه آنلاین وراثت مندلی در انسان (OMIM)، کاتالوگی جامع از ژن‌ها و فنوتیپ‌های انسانی است که به پزشکان اجازه می‌دهد تا سندرم‌های مبتنی بر صفات یا اختلالات ویژه را مورد تحقیق و بررسی قرار دهند. از اوایل سال ۲۰۱۷، OMIM شامل بیش از ۱۵۰۰۰ ژن مختلف با توالی شناخته شده و در حدود ۵۰۰۰ وضعیت مندلی یا میتوکندریایی (فنوتیپ) با اساس مولکولی شناخته شده بود (Johns Hopkins University، ۲۰۱۷). کتابخانه ملی پزشکی (۲۰۱۷) بانک اطلاعاتی ژنتیک برای بیماران تأسیس کرده است (که می‌تواند برای کارآموزان مفید باشد) مرجع خانه ژنتیک (GHR)^۲ نام دارد. این بانک اطلاعاتی محتوی آمارهایی از بیش از ۲۴۰۰ وضعیت ژنتیکی و ژن است که شامل منابعی برای خانواده‌ها می‌باشد.

ناهنجاری‌های کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی نقش برجسته‌ای در بیماری‌های ژنتیکی دارند. آنابلوئیدی بیشتر از ۵۰ درصد موارد سقط در سه

آنچه اخیراً به نام‌گذاری استاندارد اضافه شده است، اصطلاحاتی برای نشان دادن واریانت‌های تعداد نسخه است که با بررسی ریزآرایه کروموزومی مشخص می‌شود و در ادامه بحث خواهد شد. واریانت تعداد نسخه‌ها اصطلاحی دیگر برای حذف یا دو برابر شدن‌های کوچک DNA است که آنقدر کوچک هستند که با کاریوتیپ استاندارد قابل مشاهده نمی‌باشد. تعیین آرایه با *arr* و نسخه ژنومی که طراحی نوکلئوتیدی آن انجام می‌شود مثل GRCh38 برای مرجع ژنی ساختمان انسانی کنسرسيوم ۳۸ است. این حروف با تعداد کروموزومی که نشاندهنده ناهنجاری هستند، بازوی p یا q و نوارهای خاص مشخص می‌شوند. گزارشات آرایه در ادامه شامل مختصات جفت بازهای مبتلا می‌باشند، بنابراین انتقال اندازه و محل دقیق داخل ژنوم برای هر ناهنجاری مشخص شامل واریانت‌های تعداد نسخه‌های مهم نامشخص است.

■ ناهنجاری در تعداد کروموزوم‌ها

قابل تشخیص‌ترین ناهنجاری‌های کروموزومی، ناهنجاری‌های مربوط به تعداد آنها است. آنوپلوئیدی به معنای وجود یک کروموزوم اضافه (تریزومی) یا فقدان یک کروموزوم (مونوزومی) است. این حالات با پلی‌پلوئیدی تفاوت دارند. پلی‌پلوئیدی به معنای تعدادی غیر طبیعی از یک مجموعه کامل از کروموزوم‌های هاپلوئید است (مثلاً تریپلوئیدی). میزان بروز تقریبی تعدادی از ناهنجاری‌های مربوط به تعداد کروموزوم‌ها، در تصویر ۱-۱۳ نشان داده شده است.

تریزومی‌های اتوزومی

به‌طور تقریبی، تریزومی مسئول نیمی از تمام ناهنجاری‌های کروموزومی است. در اکثر موارد، تریزومی نتیجه عدم انفصال کروموزوم‌ها است. عدم انفصال، ناشی از شکست در جفت شدن طبیعی کروموزوم‌ها و جدا شدن آنها از یکدیگر طی میوز است. عدم انفصال زمانی رخ می‌دهد که کروموزوم‌ها (۱) نمی‌توانند با یکدیگر جفت شوند، (۲) جفت می‌شوند، اما پیش از موعود، از یکدیگر جدا می‌شوند، یا (۳) نمی‌توانند از یکدیگر جدا شوند.

با افزایش سن مادر به خصوص پس از ۳۵ سالگی، خطر

سینوزومیک انسانی نام‌گذاری می‌شوند (۲۰۱۶، McGowan-Jordan). ناهنجاری‌ها به دو دسته وسیع تقسیم می‌شوند: (۱) ناهنجاری‌های مربوط به تعداد کروموزوم‌ها (مانند نریزومی‌ها)، و (۲) ناهنجاری‌های مربوط به ساختار کروموزوم‌ها (مانند جابجایی یا حذف). هر کروموزوم، یک بازوی کوتاه (*p* یا *petit arm*) و یک بازوی بلند (*q*) دارد که نام آن از روی حرف الفبایی بعد از *p* برداشته شده است. بازوها توسط یک سانترومر از هم جدا می‌شوند.

هنگام گزارش نمودن یک کاریوتایپ، تعداد کلی کروموزوم‌ها در ابتدا آورده می‌شود که متناظر با تعداد سانترومرهای موجود است. سپس کروموزوم‌های جنسی (XX یا XY) آورده شده و سپس توصیفی از هرگونه تفاوت یا ناهنجاری ساختاری ذکر می‌شود. ناهنجاری‌های خاص با اختصارات استاندارد نشان داده می‌شوند، مثلاً، *del* (حذف) و *inv* (وارونگی). آنگاه ناحیه یا نواری از بازوهای q یا p که گرفتار است، آورده می‌شود. بدین صورت خواننده هم محل دقیق ناهنجاری و هم نوع ناهنجاری که مجموعه کروموزومی با آن درگیر است، را خواهد فهمید. در جدول ۱-۱۳ نمونه‌هایی از روش استاندارد نوشتن کاریوتیپ نشان داده شده است.

اصطلاحات برای هیبریدسازی درجای فلورسانس مشابه است. در صفحات بعد توضیح داده شده است که این روش برای تشخیص سریع ناهنجاری‌های کروموزومی خاص و تأیید تشخیص سندرم‌های حذف میکروسکوپی یا دو برابر شدن‌های میکروسکوپی به کار می‌رود. *ish* برای توصیف هیبریداسیون درجا که در سلول‌های متافاز انجام می‌شود و *micish* برای هیبریداسیونی که در هسته‌های اینترفاز صورت می‌گیرد به کار می‌رود. در صورتی که ناهنجاری تشخیص داده نشود، در ادامه این حروف محل مشخص پروب کروموزوم مثل ۲۲q۱۱/۲ و سپس نام پروب و شماره سیگنالی که مشاهده شده (بعنوان مثال HIRAX۲) آورده می‌شود. در صورتی که حذف تشخیص داده شود، قبل از محل کروموزومی *del* آورده می‌شود و در ادامه نام پروب علامتی منفی گذاشته می‌شود (HIRA-) که در جدول ۱-۱۳ نشان داده شده است. سندرم حذف کوچک در ادامه بحث شده است.

جدول ۱۳-۱. مثال‌هایی از روش نوشتن کاریوتایپ با استفاده از سیستم بین‌المللی نامگذاری سیتوزنتیک انسانی (۲۰۱۶)

توصیف	کاریوتیب
کروموزوم طبیعی جنس مونث	۴۶,XX
مردی مبتلا به تریزومی ۲۱	۴۷,XY,+۲۱
زنی مبتلا به موزائیکسمی از سلول‌های تریزومی ۲۱ و سلول‌های طبیعی	۴۷,XX,+۲۱/۴۶,XX
مردی دچار حذف در نوار شماره ۱۴ از انتهای بازوی کوتاه کروموزوم ۴	۴۶,XY, del(۴)(p۱۴)
زنی مبتلا به دو برابر شدن بازوی کوتاه کروموزوم ۵ از نوار p۱۴ تا نوار p۱۵/۳	۴۶,XX, dup(۵)(p۱۴p۱۵.۳)
مردی مبتلا به یک جابجایی «متعادل» رابرتسونی در بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۴؛ کاریوتیب نشان‌دهنده یک کروموزوم ۱۳ طبیعی، یک کروموزوم ۱۴ طبیعی و یک جابجایی کروموزومی است؛ به این ترتیب از تعداد کروموزوم‌ها، یکی کم شده است (تعداد آنها به ۴۵ کاهش یافته است)	۴۵,XY, der(۱۳:۱۴)(q۱۰;q۱۰)
زنی مبتلا به یک جابجایی متقابل و متعادل بین کروموزوم‌های ۱۱ و ۲۲؛ نقاط شکستگی در ۱۱q۲۳ و ۲۲q۱۱.۲ قرار دارند.	۴۶,XX,t(۱۱:۲۲)(q۲۳;q۱۱.۲)
مردی مبتلا به وارونگی کروموزوم شماره ۳ که از p۲۱ تا q۱۳ گسترش یافته است؛ از آنجایی که این وارونگی سانترومر را در برمی‌گیرد، وارونگی پری‌سنتریک نامیده می‌شود	۴۶,XY inv(۳)(p۲۱q۱۳)
زنی دارای یک کروموزوم X طبیعی و یک کروموزوم X حلقوی. نقاط شکستگی نشان می‌دهند که نواحی دیستال p۲۲.۱ و q۲۷ از حلقه حذف شده‌اند.	۴۶,X,r(X)(p۲۲.۱q۲۷)
زنی دارای یک کروموزوم X طبیعی و یک ایزوکروموزوم (i) از بازوی بلند کروموزوم X دیگر	۴۶,X,i(X)(q۱۰)
FISH سلول‌های متافاز با استفاده از پروب برای محل HIRA جایگاه ژنی ۲۲q۱۱.۲، با دو پیام مشخص شود (شواهدی از حذف کوچک وجود ندارد)	ish 22q۱۱0۲(HIRA×2)
FISH سلول‌های متافاز با استفاده از پروب برای محل HIRA جایگاه ژنی ۲۲q۱۱.۲ با تنها یک سیگنال مشخص حذف کوچک را نشان می‌دهد.	ish del(۲۲)(q۱۱.۲)q۱۱.۲ (HIRA-)
آنالیز ریزآرایه (arr)، ساختمان ژنومی GRCh38، نشان‌دهنده یک نسخه منفرد بر کروموزوم ۱۸ از نوار بازوی p۱۱.۳۲ تا نوار بازوی q۲۳ است (اساساً کل کروموزوم)، بر تریزومی ۱۸ استوار است.	arr[GRCh38]18p11.32q23 (102328-79093443)×3
آنالیز ریزآرایه (arr)، ساختمان ژنومی GRCh38، نشان‌دهنده فقدان یک نسخه بر روی بازوی بلند کروموزوم ۴ در نوار q۳۲.۲ از خلال q۳۵.۱ (۱۹/۹Mb) است.	
آنالیز ریزآرایه SNP (arr)، ساختمان ژنومی GRCh38، نشان‌دهنده هموزیگوتی برای کل بازوی بلند کروموزوم ۱۵ می‌باشد.	

FISH=هیبریدسازی در جای فلورسانس، GRCh38=مرجع ژنومی ساختمان کنسرسیون انسانی ۳۸؛ HIRA=تنظیم‌کننده چرخه سلولی سلول هیستون، SNP=پلی مورفیسم نوکلئوتیدی منفرد.

دلیل خطاهای میوزی آنوپلوئید هستند؛ در مقایسه با اووسیت‌ها، تنها ۳ تا ۴ درصد از اسپرم‌ها درگیر می‌شوند. گرچه احتمال بروز خطای جداسدن برای تمام زوج‌های کروموزومی یکسان است، غیر از تریزومی‌های ۲۱، ۱۸ و ۱۳ سایر تریزومی‌ها به ندرت منجر به بارداری ترم می‌شوند. بسیاری از جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸ و ۱۳، پیش از ترم از بین می‌روند.

پس از یک بارداری دچار تریزومی اتوزومی، خطر بروز هرگونه تریزومی اتوزومی در بارداری‌های بعدی، در حدود ۱

بروز تریزومی‌های اتوزومی به شدت افزایش می‌یابد (تصویر ۱۳-۲). اووسیت‌ها از بدو تولد تا زمان تخمک‌گذاری (در برخی موارد تا ۵۰ سال)، در اواسط پروفاز میوز I متوقف می‌شوند. در پی پایان یافتن میوز در زمان تخمک‌گذاری، عدم انفصال سبب تولید گامتی می‌شود که دارای دو نسخه از کروموزوم درگیر است؛ اگر این گامت بارور شود، موجب بروز تریزومی خواهد شد. گامت دیگر هیچ نسخه‌ای دریافت نکرده است و در صورتی که بارور شود، مونوزومیک خواهد بود. ۱۰ تا ۲۰ درصد از اووسیت‌ها به

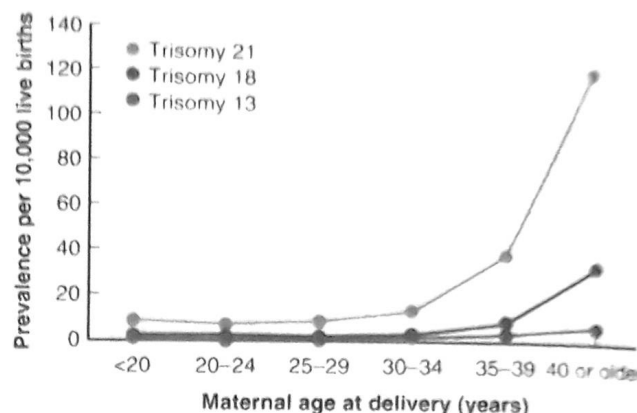
ختم بارداری می‌شود که معادل ۱ تولد در ۷۴۰ مورد است (Parker, ۲۰۱۳; Mai, ۲۰۱۳). میزان مرگ جنینی بعد از هفته ۲۰ بارداری تقریباً ۵ درصد است (Loane, ۲۰۱۳). شیوع سندرم داون بعد از دهه چهارم سن مادر حدوداً ۳۳ درصد افزایش داشته و همزمانی آن این توزیع سنی را توجیه می‌کند (Shin, ۲۰۰۹; Parker, ۲۰۱۳; Loane, ۲۰۱۳).

زنان مبتلا به سندرم داون، بارور هستند و $\frac{1}{3}$ از فرزندان آنها مبتلا به سندرم داون خواهند بود (Scharrer, ۱۹۷۵). در مردان مبتلا به سندرم داون، اسپرماتوژنز به نحو قابل توجهی کاهش می‌یابد در نتیجه این مردان تقریباً همواره عقیم هستند.

تقریباً ۳۰ درصد از جنین‌های مبتلا به سندرم داون در سه ماهه دوم بارداری دچار یک ناهنجاری عمده خواهند بود که به وسیله سونوگرافی قابل تشخیص است (Hussamy, ۲۰۱۷; Vintzileos, ۱۹۹۵). همانطور که در فصل ۱۴ گفته شد، در صورتی که شاخص‌های آنومالی‌های مازور و شاخص‌های آنوپلوئیدی مینور هر دو وجود داشته باشد، تقریباً ۵۰ تا ۶۰ درصد از بارداری‌های سندرم داون با سونوگرافی تشخیص داده می‌شود (ACOG, ۲۰۱۶d). در حدود ۵۰ درصد از تولدهای زنده مبتلا به سندرم داون دچار نقایص قلبی به خصوص نقص‌های بالشتک اندوکاردی و نقص در دیواره بین‌بطنی خواهند بود (تصاویر ۱۰-۲۹ و ۱۰-۳۰) (Freeman, ۲۰۰۸; Bergstrom, ۲۰۱۶). ناهنجاری‌های دستگاه گوارش در ۱۲ درصد از مبتلایان به سندرم داون دیده می‌شود و شامل آترزی دوازدهه، آترزی مری و بیماری هیرشپرونک می‌باشد (تصویر ۱۰-۳۸) (Bull, ۲۰۱۱).

خصوصیات ظاهری سندرم داون در تصویر ۴-۱۳ نشان داده شده است. یافته‌های متداول شامل کوتاه‌سری، چین‌های ایپیکانتال و شیارهای پلکی رو به بالا، لکه‌های Brushfield (لکه‌های خاکستری رنگ در حاشیه عنبیه)، پل بینی صاف، و هیپوتونی است. شیرخواران در اغلب موارد پوست شلی در پشت گردن دارند؛ همچنین انگشتان کوتاه، چین منفرد کف دستی، هیپوپلازی بند میانی انگشت پنجم و یک فضای مشخص در بین انگشت اول و دوم پا به نام (sandal-toe gap) نیز در آنها دیده می‌شود. برخی از این یافته‌ها، در سونوگرافی از علائم مشخص‌کننده سندرم داون هستند و در فصل ۱۴ بررسی شده‌اند.

شایع‌ترین مشکلات در کودکان مبتلا به سندرم داون عبارت‌اند از: کاهش شنوایی در ۷۵ درصد از موارد، عیوب

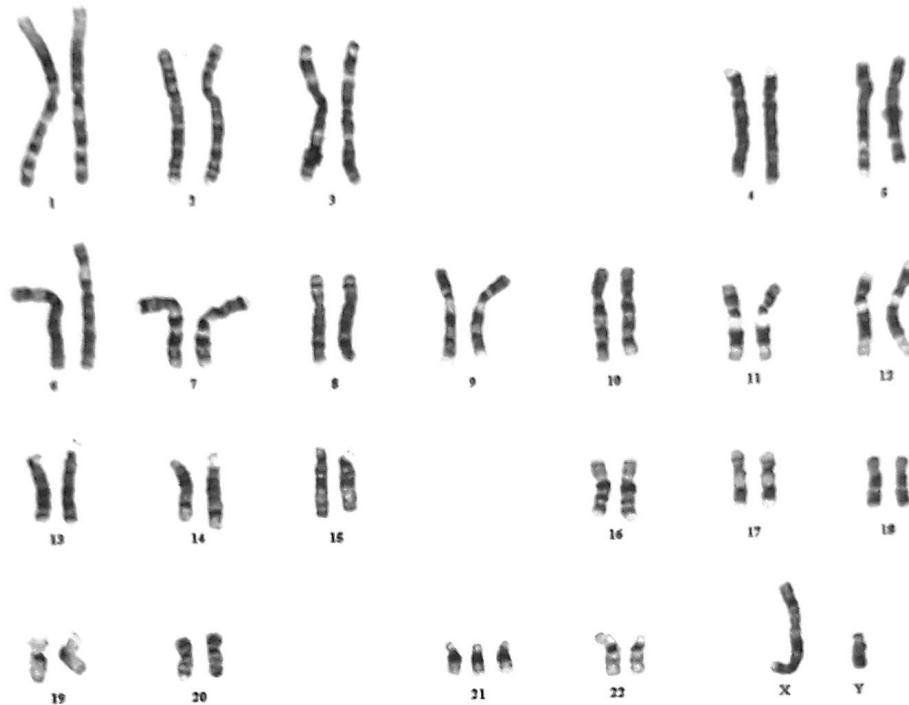


تصویر ۱۳-۲. شیوع تریزومی‌های اتوزومی براساس سن مادر در مطالعات جمعیتی برنامه‌های نظارتی نقایص مادرزادی در ایالات متحده، ۲۰۱۰ - ۲۰۰۶ که تولدهای زنده، مرده‌زایی و ختم بارداری را شامل می‌شود.

درصد است؛ تا زمانی که خطرات وابسته به سن مادر از این میزان تجاوز کند. از این رو در بارداری‌های بعدی، روش‌های تهاجمی تشخیص پیش از تولد (نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی یا آمنیوسنتز) توصیه می‌شود (فصل ۱۴). بجز مواردی که ناشی از جابجایی نامتعادل است و یا بازآرایی ساختمانی دیگری وجود دارد، مطالعات کروموزومی والدین، ضروری نیست.

تریزومی ۲۱ - سندرم داون. در سال ۱۸۶۶، J. L. H. Down گروهی از کودکان عقب‌مانده ذهنی را که دچار برخی خصوصیات فیزیکی خاص بودند، توصیف کرد. نزدیک به ۱۰۰ سال بعد، Lejeune (۱۹۵۹) ثابت کرد که سندرم داون به دلیل یک تریزومی اتوزومی روی می‌دهد. (تصویر ۳-۱۳) تریزومی ۲۱ علت ۹۵ درصد از موارد سندرم داون است، در حالی که ۳ تا ۴ درصد از موارد نتیجه یک جابجایی رابرتسونی هستند. ۱ تا ۲ درصد باقی‌مانده ناشی از ایزوکروموزوم یا موزائیسیم هستند. عدم انفصالی که منجر به تریزومی ۲۱ می‌شود، در ۷۵ درصد موارد طی میوز I و در ۲۵ درصد باقی‌مانده طی میوز II رخ می‌دهد.

سندرم داون شایع‌ترین تریزومی غیر کشنده است؛ و شیوع آن در حدود ۱ مورد از هر ۵۰۰ حاملگی تشخیص داده شده، اما، در ایالات متحده از هر ۱۰۰۰۰ تولد ۱۳/۵ مورد منجر به سقط یا



تصویر ۳-۱۳. کاریوتایپ غیر طبیعی در یک فرد مذکر مبتلا به تریزومی ۲۱. این کاریوتایپ با سندرم داون (۴۷,XY+۲۱) همخوانی دارد.

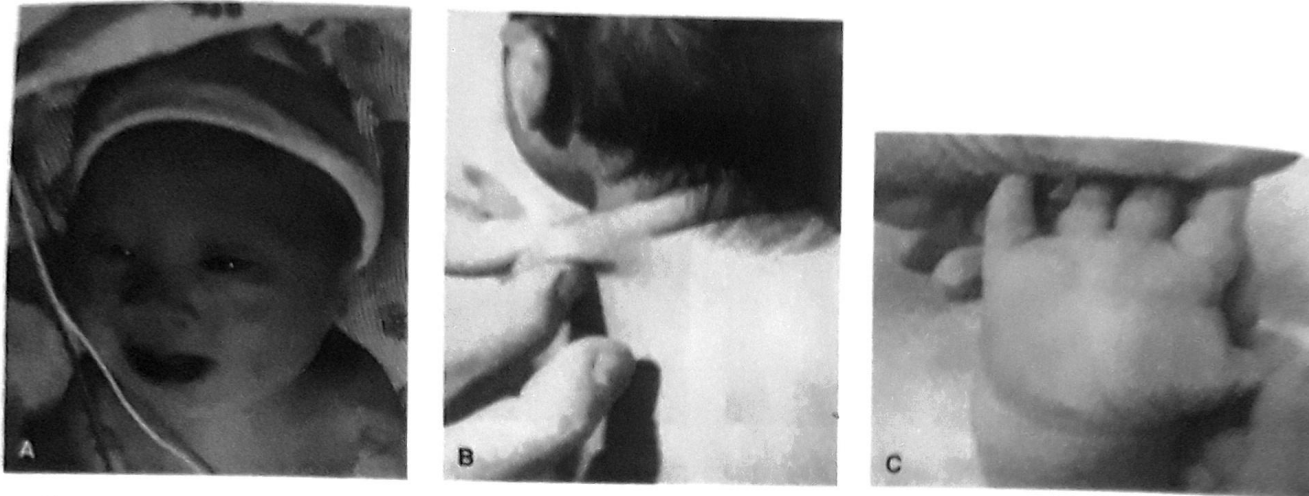
Edwards توصیف شد (۱۹۶۰). در گزارش‌های جمعیت محور، میزان شیوع تریزومی ۱۸ در حدود ۱ مورد از هر ۲۰۰۰ حاملگی تشخیص داده شده (شامل سقط‌ها، مرده‌زایی‌ها، و تولدهای زنده) و در حدود ۱ مورد از هر ۶۶۰۰ شیرخوار زنده است (Loane, ۲۰۱۳; Parker, ۲۰۱۰). این تفاوت در میزان شیوع، با میزان بالای مرگ و میر داخل رحمی مبتلایان به این سندرم ختم بارداری‌های مبتلا توجیه می‌شود؛ احتمالاً عجیب نیست که میزان بقای شیرخوارانی که زنده به دنیا می‌آیند نیز مایوس‌کننده باشد. بیش از نیمی از آنها در هفته اول می‌میرند و میزان بقای ۱ ساله تنها در حدود ۲ درصد است (Tennant, ۲۰۱۰; Vendola, ۲۰۱۰). این سندرم در زنان ۳ تا ۴ برابر شایع‌تر است (Vendola, ۲۰۱۰; Rosa, ۲۰۱۱). برخلاف سندرم‌های داون و پاتائو که کروموزوم‌های آکروساتریک را درگیر کرده و بنابراین می‌توانند در نتیجه یک جابجایی رابرتسونی باشند، سندرم ادوارد، به ندرت ناشی از یک بازآرایی کروموزومی است.

در عمل، تریزومی ۱۸ می‌تواند هر یک از اعضای بدن را تحت تأثیر قرار دهد. ناهنجاری‌های مهم و شایع در مبتلایان به

انکساری شدید در بینایی ۵۰ درصد از مبتلایان، کاتاراکت در ۱۵ درصد موارد، آپنه انسدادی خواب در ۶۰ درصد موارد، بیماری تیروئید در ۱۵ درصد موارد و افزایش در بروز لوسمی (۲۰۱۱)، اختلالات روانی معمولاً خفیف تا متوسط است و بهره هوشی (IQ) به طور میانگین، بین ۳۵ تا ۷۰ است. مهارت‌های اجتماعی در کودکان مبتلا، معمولاً بیش از حدی است که با توجه به بهره هوشیشان انتظار می‌رود.

داده‌های اخیر نشان می‌دهند که در حدود ۹۵ درصد از شیرخواران مبتلا به سندرم داون تا یک سالگی زنده می‌مانند. میزان بقای ۱۰ ساله، به طور کلی، حداقل ۹۰ درصد و اگر ناهنجاری مهمی نداشته باشند ۹۹ درصد است (Rankin, ۲۰۱۲; Vendola, ۲۰۱۰). تعدادی از سازمان‌ها، والدینی که با تشخیص پردناتال جنین مبتلا به سندرم داون مواجه شده‌اند را تحت حمایت و آموزش قرار می‌دهند. این سازمان‌ها شامل March of Dimes، کنگرس ملی سندرم داون (www.ndsccenter.org)، و جامعه ملی سندرم داون (www.ndss.org) است.

تریزومی ۱۸- سندرم ادواردز^۱. این گروه از ناهنجاری‌ها و ارتباط آنها با یک تریزومی اتوزومی، نخستین بار توسط



تصویر ۱۳-۴. تریزومی ۲۱ (سندرم داون). A. نمای خاص چهره. B. بافت اضافی در پشت گردن. C. چین عرضی منفرد در کف دست.

تولدشان کمتر از ۲۵۰۰ گرم خواهد بود (Lin, ۲۰۰۶; Rosa, ۲۰۱۱). به دلیل اینکه ضربان قلب غیر طبیعی در حین زایمان شایع است، باید نحوه زایمان از قبل مشخص شود. در گزارش‌های قدیمی‌تر، بیش از نیمی از موارد تریزومی ۱۸ تشخیص داده نشده، به دلیل «دیسترس جنینی» تحت سزارین قرار گرفته بودند (Schneider, ۱۹۸۱).

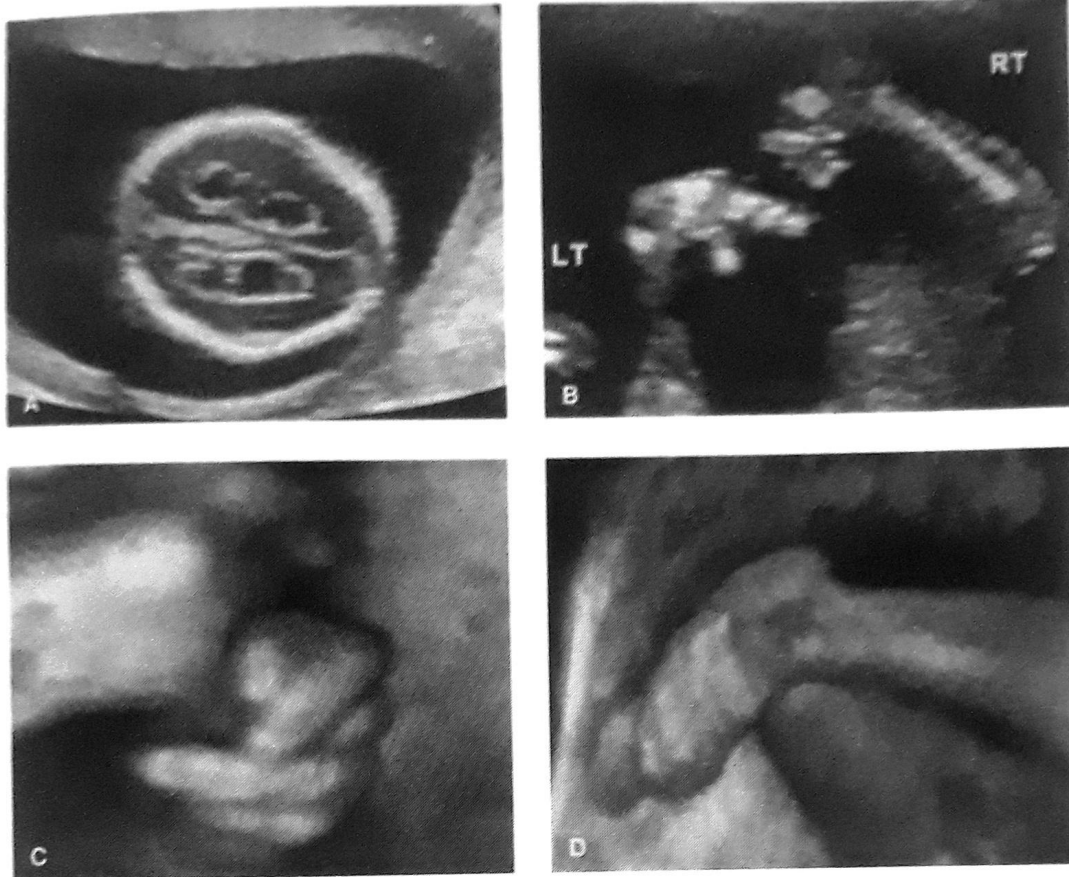
تریزومی ۱۳ - سندرم پاتائو^۱. این گروه از ناهنجاری‌های جنینی و ارتباط آنها با یک تریزومی اتوزومی، در سال ۱۹۶۰ توسط Patau و همکارانش شرح داده شد. میزان شیوع تریزومی ۱۳ در حدود ۱ مورد از هر ۱۲۰۰۰ تولد زنده و ۱ مورد از هر ۵۰۰۰ بارداری تشخیص داده شده (شامل سقط‌ها و مرده‌زایی‌ها) است (Loane, ۲۰۱۳; Parker, ۲۰۱۰). همانند تریزومی ۱۸، تریزومی ۱۳ نیز به شدت کشنده است؛ و اغلب جنین‌های مبتلا، می‌میرند.

در حدود ۸۰ درصد از موارد سندرم پاتائو ناشی از تریزومی ۱۳ است و بقیه موارد نتیجه یک جابجایی رابرتسونی کروموزوم ۱۳ است. جابجایی بین کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴؛ (۱۰q۱۰) der(۱۳;۱۴)(q۱۳;q۱۴) شایع‌ترین بازاریابی ساختاری در کروموزوم‌ها است. در حدود ۱ نفر از هر ۱۳۰۰ نفر، ناقل این جابجایی است؛ با این

این سندرم، شامل نقایص قلبی به ویژه نقص در دیواره بطنی در بیش از ۹۰ درصد از موارد، و همچنین آژنزی کرمینه مخچه، میلو مننگوسل، فتق دیافراگمی، فتق ناف مادرزادی، مقعد سوراخ شده و ناهنجاری‌های کلیوی نظیر کلیه نعل اسبی می‌شود (Lin, ۲۰۰۶; Rosa, ۲۰۱۱; Yeo, ۲۰۰۳). تصاویر سونوگرافی تعدادی از این ناهنجاری‌ها در فصل ۱۰ نشان داده شده است.

ناهنجاری‌های جمجمه و اندام‌ها نیز در مبتلایان شایع است و شامل اکسی‌پوت برجسته، گوش‌های بدشکل و پیچ‌خورده به سمت عقب، چانه کوچک (micrognathia)، دست‌های مشت کرده و انگشت‌های روی هم افتاده، آپلازی استخوان رادیوس، هیپوپلازی ناخن‌ها و پای چماقی (rockerbottom feet یا clubbed feet) می‌شود (تصویر ۵-۱۳) جمجمه «شبه توت فرنگی» در تقریباً ۴۰ درصد موارد، حفره عریض سپتوم پلاسیوم در بیشتر از ۹۰ درصد موارد و کیست‌های شبکه کورویید در تقریباً ۵۰ درصد موارد قابل توجه است (Yeo, ۲۰۰۳; Abele, ۲۰۱۳). کیست‌های منفرد شبکه کورویید با تریزومی ۱۸ مرتبط نیستند. این کیست‌ها تنها در صورتی احتمال تریزومی ۱۸ را افزایش می‌دهند که ناهنجاری‌های ساختمانی جنینی یا نتایج تست‌های غربالگری آنپلوئیدی نیز غیرطبیعی باشد (۲۰۱۴; Reddy).

جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸ که به سه ماهه سوم برسند، معمولاً دچار محدودیت رشد شده و میانگین وزن هنگام



تصویر ۵-۱۳. تریزومی ۱۸- سندرم ادواردز. A. این نمای سونوگرافیک ترابطنی (transventricular)، کیست‌های شبکه کورونید و یک جمجمه «شبه توت‌فرنگی» (که زاویه دار شده است) را نشان می‌دهد. B. دست چماقی رادیال به صورت استخوان ساعد منفرد نشان داده شده است (رادیوس) که دست‌ها در موقعیت ثابت و هیپرفلکس در زاویه قائمه نسبت به ساعد قرار دارند. C. این تصویر سونوگرافی سه بعدی (3-D) دست‌های مشت کرده و انگشت‌های روی هم افتاده که از علائم بارز این سندرم است را نشان می‌دهد. D. تصویر سونوگرافی سه بعدی نوعی پای چماقی را نشان می‌دهد.

آپلازی در پوست می‌شود (Lin, ۲۰۰۷). تشخیص افتراقی برای جنین‌ها یا شیرخواران مبتلا به فتق مغزی، کلیه‌های کیستیک و پلی‌داکتیلی، شامل تریزومی ۱۳ و یک سندرم اتوزوم مغلوب به نام سندرم مکل گروبر است. تصاویر سونوگرافی تعدادی از این ناهنجاری‌ها در فصل ۱۰ آورده شده است.

تعداد کمی از جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۳، تا هنگام تولد زنده می‌مانند. از میانی آنهایی که زنده می‌مانند، تنها ۴۰ درصد تا پایان هفته اول و فقط ۳ درصد تا پایان سال اول زنده می‌مانند (Tennant, ۲۰۱۰, Vendola, ۲۰۱۰). مشاوره در خصوص تشخیص پیش از تولد و گزینه‌های درمانی، مشابه آن چیزی است که در تریزومی ۱۸ شرح داده شد.

تریزومی ۱۳، تنها آنوپلوئیدی است که با افزایش خطر در مادر همراه می‌باشد. پره‌اکلامپسی و هیپرپلاستوتوزیس در نیمی

حال شانس مبتلا بودن یک شیرخوار زنده، کمتر از ۲ درصد است (Nussbaum, ۲۰۰۷).

تریزومی ۱۳ تقریباً با ناهنجاری در هر یک از اعضای بدن همراه است. یکی از علائم بارز مبتلایان، هولوپروزنسفالی است (تصویر ۱۵-۱۰). هولوپروزنسفالی تقریباً در دوسوم از مبتلایان دیده می‌شود و ممکن است با میکروسفالی، هیپوتلورسم و طیفی از ناهنجاری‌های بینی شامل سوراخ بینی منفرد و بینی خرطومی (proboscis) همراه باشد. تا ۹۰ درصد از مبتلایان به تریزومی ۱۳ ممکن است نقایص قلبی داشته باشند (Shipp, ۲۰۰۲). دیگر ناهنجاری‌هایی که از تریزومی ۱۳ حکایت می‌کنند شامل نقص لوله عصبی (به ویژه فتق مغزی)، خرد چشمی (microphthalmia)، لب و کام شکاف‌دار، فتق نافی مادرزادی، دیسپلازی کلیه کیستیک، پلی‌داکتیلی، پای چماقی و نواحی

تریپلوئیدی *diandric* که تریپلوئیدی نوع I نیز نامیده می‌شود، مجموعه کروموزومی اضافی از طرف پدر است؛ این ناهنجاری ناشی از بارور شدن یک تخمک توسط دو اسپرم و یا توسط یک اسپرم غیر طبیعی دیپلوئید است. تریپلوئیدی *diandric* سبب ایجاد یک بارداری مولار ناقص می‌شود که در فصل ۲۰ راجع به آن بحث شده است. تریپلوئیدی *diandric* مسئول اغلب بارداری‌های تریپلوئیدی است، اما میزان مرگ و میر آنها در سه ماهه اول بسیار بالا است؛ به همین دلیل دو سوم جنین‌های تریپلوئیدی که پس از سه ماهه اول شناسایی می‌شوند، ناشی از تریپلوئیدی *digynic* هستند (Jauniaux, ۱۹۹۹). در حاملگی تریپلوئیدی *digynic*، که تریپلوئیدی نوع II نیز نامیده می‌شود، مجموعه کروموزومی اضافی از طرف مادر است. در این نوع تریپلوئیدی، تخمک نمی‌تواند پیش از لقاح، تقسیم اول یا دوم میوزی را انجام دهد. در جنین‌های مبتلا به تریپلوئیدی *digynic*، جفت دچار تغییرات مولار نمی‌شود. با این وجود، جنین غالباً دچار محدودیت نامتقارن در رشد می‌شود.

شیوع بارداری‌های تریپلوئید شناخته شده تقریباً یک مورد در ۵۰۰۰ بارداری می‌باشد (Zalel, ۲۰۱۶). تریپلوئیدی، یک آنوپلوئیدی کشنده است؛ و بیش از ۹۰ درصد از جنین‌های مبتلا به هر یک از دو نوع تریپلوئیدی (*diandric* و *digynic*)، ناهنجاری‌های ساختاری متعددی دارند. این ناهنجاری‌ها شامل ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی به‌خصوص حفره خلفی، قلب، کلیه، و اندام‌ها می‌شود (Jauniaux, ۱۹۹۹؛ Zalel, ۲۰۱۶). مشاوره درخصوص تشخیص پره‌ناتال و روش‌های وضع حمل، مشابه تریزومی ۱۸ و ۱۳ است. اگر در زنی بارداری تریپلوئید تا پایان سه ماهه اول دوام بیاورد، خطر عود ۱ تا ۱/۵ درصد خواهد بود. بنابراین در بارداری‌های بعدی، تشخیص پره‌ناتال توصیه می‌گردد (Gardner, ۱۹۹۶).

جنین‌های تتراپلوئید، ۴ مجموعه کروموزومی و یا به عبارتی ۹۲ کروموزوم دارند. ۴ مجموعه کروموزومی منجر به کاریوتایپ ۹۲,XXXX یا ۹۲,XXYY می‌شود، که نشان‌دهنده وجود اختلال در کامل شدن تقسیمات اولیه، پس از تشکیل تخم است. در تتراپلوئیدی، مرگ محصولات بارداری حتمی است؛ و خطر عود نیز بسیار ناچیز است.

از موارد تریزومی ۱۳، پس از سه ماهه دوم روی می‌دهند (Tachy, ۱۹۹۲). کروموزوم ۱۳ واجد ژن مربوط به یک پروتئین ضد رگ‌زایی مرتبط با پره‌اکلامپسی (به نام sLlt-1) است (فصل ۴۰). پژوهشگران بیان بیش از حد پروتئین sLlt-1 در جفت جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۳ و همچنین در سرم زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی را ثابت کرده‌اند (Bdolah, ۲۰۰۶؛ Silasi, ۲۰۱۱).

سایر تریزومی‌ها. در غیاب موزائیسیم (که در ادامه درباره آن بحث می‌شود)، سایر تریزومی‌های اتوزومی به ندرت منجر به تولد زنده می‌شوند. گزارش‌های موردی مبنی بر تولد زنده تریزومی ۹ و تریزومی ۲۲ وجود دارد (Kannan, ۲۰۰۹؛ Tinkle, ۲۰۰۳). تریزومی ۱۶ شایع‌ترین تریزومی یافت‌شده در سقط‌های سه ماهه اول، و مسئول ۱۶ درصد از سقط‌های این دوره است؛ اما در سه ماهه‌های بعدی دیده نشده است. تریزومی ۱ هیچگاه گزارش نشده است.

مونوزومی

عدم انفصال، منجر به ایجاد تعداد یکسانی از گامت‌های نولی زوم و دیزوم می‌شود. به عنوان یک قانون، از دست رفتن ماده کروموزومی، مخرب‌تر از داشتن ماده کروموزومی اضافی است؛ و تقریباً تمام محصولات مونوزومیک، پیش از لانه‌گزینی از بین می‌روند. یک استثنا، مونوزومی X (45, X) (سندرم ترنر) است که در ادامه توضیح داده خواهد شد. علی‌رغم وجود ارتباط قوی بین سن مادر و بروز تریزومی، هیچ ارتباطی بین سن مادر و مونوزومی وجود ندارد.

پلی‌پلوئیدی

پلی‌پلوئیدی عبارت است از تعدادی غیر طبیعی از یک مجموعه کروموزومی کامل هاپلوئید. پلی‌پلوئیدی مسئول حدود ۲۰ درصد از سقط‌های خود به خودی است، اما به ندرت در مراحل بعدی بارداری دیده می‌شود.

جنین‌های تریپلوئید سه مجموعه کروموزومی هاپلوئید، و به عبارت دیگر ۶۹ کروموزوم دارند. برای داشتن ۳ مجموعه کروموزومی هاپلوئید، یکی از والدین باید ۲ مجموعه کروموزوم بدهد؛ بسته به اینکه منشأ این مجموعه کروموزومی اضافی، کدام یک از والدین باشد، تظاهرات فنوتیپی متفاوت خواهد بود. در

اختلالات کروموزوم جنسی

۴۵,X - سندرم ترنو. این سندرم اولین بار توسط ترنر در سال ۱۹۳۸ توصیف شد و سپس علت آن مونوزومی X مشخص شد (Ford, ۱۹۵۹). میزان شیوع آن در حدود ۱ مورد در هر ۲۵۰۰ دختر است (Cragan, ۲۰۰۹; Dolk, ۲۰۱۰). در ۸۰ درصد موارد کروموزوم X حذف شده، کروموزوم X پدری است (Cockwell, ۱۹۹۱; Hassold, ۱۹۹۰). غربالگری سندرم ترنر با DNA - فاقد سلول در فصل ۱۴ بحث شده است.

این سندرم، تنها مونوزومی موجود است که با حیات سازگاری دارد. با این حال این مونوزومی، شایع‌ترین آنوپلوئیدی در موارد سقط نیز به شمار می‌رود و مسئول ۲۰٪ از سقطها در سه ماهه اول می‌باشد. این مورد محدوده وسیعی از نظر فنوتیپی دارد. در حدود ۹۸ درصد از جنین‌های مبتلا جنین‌های غیر طبیعی هستند که در اوایل سه ماهه اول سقط می‌شوند. در موارد باقیمانده، در اواخر سه ماهه اول یا اوایل سه ماهه دوم، هیگروم‌های کیستیک دیواره‌دار بزرگی تشخیص داده می‌شود که در اغلب موارد با هیدروپس جنینی همراه هستند (فصل ۱۵). در این گونه موارد تقریباً مرگ جنین قطعی است. کمتر از یک درصد جنین‌های مبتلا به سندرم ترنر منجر به تولد نوزاد زنده می‌شود. تنها نیمی از تولدهای زنده، واقعاً مبتلا به مونوزومی X هستند. در حدود یک چهارم دچار موزائیسمیایی مثل ۴۵,X/۴۶,XX یا ۴۵,X/۴۶,XY هستند. ۱۵ درصد دیگر دچار ایزوکروموزوم X، و به عبارت دیگر ۴۶,X,i(Xq) هستند (Milunsky, ۲۰۰۴; Nussbaum, ۲۰۰۷).

ناهنجاری‌های ناشی از سندرم ترنر شامل نقایص قلبی سمت چپ مثل کوارکتاسیون آئورت، سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک یا دریچه آئورتی دولتی، در ۳۰ تا ۵۰ درصد از موارد؛ ناهنجاری‌های کلیوی به ویژه کلیه نعل‌اسبی؛ و کم‌کاری غده تیروئید می‌شود. دیگر خصوصیات این سندرم شامل قد کوتاه، قفسه سینه پهن با فاصله زیاد بین نوک سینه‌ها، لنفادم مادرزادی، پف کردگی پشت دست‌ها و پاها پره‌دار بودن خلف گردن، (ناشی از هیگروم‌های کیستیک) می‌باشند. هوش، معمولاً در محدوده طبیعی قرار دارد. هر چند، این زنان با احتمال بیشتری دچار نقایص سازماندهی بینایی - فضایی، و اشکال در حل مشکلات غیرکلامی و تفسیر اشارات اجتماعی پنهان می‌شوند (Jones, ۲۰۰۶). به‌طور معمول در کودکی برای اصلاح کوتاهی قد، هورمون رشد تجویز می‌شود (Kappelgaard, ۲۰۱۱). بیش

از ۹۰ درصد آنان، به دلیل دیس‌ژنری تخمدانی، نیازمند دریافت استروژن از دقیقاً پیش از زمان بلوغ هستند. یک استثنا زمانی است که یک موزائیسیم شامل یک کروموزوم Y باشد. این موارد صرف‌نظر از اینکه فنوتیپ کودک مذکر یا مونث باشد، در خطر ابتلا به نئوپلاسم سلول‌های زایا هستند؛ و متعاقباً به منظور پیشگیری، برداشتن هر دو گناد ضروری است (Cools, ۲۰۱۱; Schorge, ۲۰۱۶).

۴۷,XXX. تقریباً از هر ۱۰۰۰ نوزاد مؤنث، یک نفر دارای یک کروموزوم X اضافی (۴۷,XXX) است. در بیش از ۹۰ درصد از موارد، کروموزوم X اضافی دارای منشأ مادری است (Milunsky, ۲۰۰۴). کودکان مبتلا ظاهر مشخصی ندارند و در گذشته اکثر بچه‌ها تا سنین مدرسه تشخیص داده نمی‌شدند. اما، میزان بروز ۴۷XXX با سن مادر کمی مرتبط است و غربالگری به روش DNA فاقد سلول منجر به افزایش موارد تشخیص شده است (جدول ۱۴-۵). علائم اغلب شامل قد بلند، هیپرتلوریسم، چین‌های اپی‌کاتتوس، کیفواسکولیوز، کلینوداکتیلی و هیپوتونی می‌باشد (Wigby, ۲۰۱۶; Tartaglia, ۲۰۱۰). بیشتر از یک سوم موارد به دلیل اختلال یادگیری و نیمی از موارد به دلیل اختلال توجه تشخیص داده می‌شوند و نمرات شناختی کلی در پایین‌ترین حد قرار دارد. هیچ الگوی ناهنجاری خاصی توصیف نشده است ولی مشکلات ادراکی تناسلی و اختلالات تشنجی بیشتر شایع هستند (Wigby, ۲۰۱۶). بلوغ فرد نرمال است و باروری وی اغلب طبیعی می‌باشد؛ با این حال مواردی از نارسایی زودرس تخمدان گزارش گردیده است (Holland, ۲۰۰۱). تخمین زده می‌شود که به دلیل تنوع در تظاهرات و ظرافت یافته‌های ناهنجار، تنها ۱۰ درصد از کودکان مبتلا، به لحاظ بالینی تشخیص داده می‌شوند.

نوزادان مؤنثی که دارای چهار کروموزوم X یا بیشتر هستند (۴۸,XXXX یا ۴۹,XXXXX)، احتمالاً دارای ناهنجاری‌های فیزیکی آشکاری در بدو تولد می‌باشند. این مجموعه‌های X غیر طبیعی سبب درجات متغیری از عقب ماندگی ذهنی می‌شوند. در نوزادان مؤنث و مذکر، به ازای هر کروموزوم X اضافی IQ افت می‌نماید.

۴۷,XXY - سندرم کلاین فلتز. این سندرم، شایع‌ترین ناهنجاری کروموزوم‌های جنسی است. از هر ۶۰۰ نوزاد مذکر،

ناهنجاری‌ها در مجموع تولدها، در حدود ۰/۴ درصد است (Nussbaum, ۲۰۰۷). شناسایی یک ناهنجاری ساختاری کروموزومی، دو پرسش را به ذهن متبادر می‌سازد:

۱. کدام ناهنجاری‌های فنوتیپی با اختلالات تکاملی بعدی با این یافته در ارتباط هستند؟
۲. آیا تعیین کاریوتایپ والدین اندیکاسیون دارد؟ به طور خاص، آیا والدین از حیث ناقل بودن برای این ناهنجاری‌ها، در معرض خطر بالایی قرار دارند؟ اگر پاسخ مثبت است، خطر بروز این ناهنجاری‌ها در فرزندان بعدی آنها چقدر است؟

حذف‌ها و دو برابر شدن‌ها

حذف به این معناست که بخشی از کروموزوم از دست رفته است. دو برابر شدن به معنای آن است که بخشی از کروموزوم، به مقدار مضاعف وجود دارد. اکثر حذف‌ها و دو برابر شدن‌ها طی میوز روی می‌دهند و ناشی از بروز اختلال در هم ردیف شدن (malalignment) کروموزوم‌ها و یا عدم تناسب (mismatching) در طی جفت شدن کروموزوم‌های همولوگ می‌باشند. وقتی این اتفاق رخ می‌دهد، قطعه‌ای که به صورت نادرست قرار گرفته، ممکن است حذف شود یا اگر عدم تناسب باقی بماند، زمانی که دو کروموزوم مجدداً با هم ترکیب شوند، ممکن است حذف در یکی و دو برابر شدن در دیگری روی دهد (تصویر ۱۳-۶). زمانی که حذف یا دو برابر شدن در شیرخوار یا جنین شناسایی شود، باید والدین توصیه به تعیین کاریوتیپ شوند، تا مشخص شود که آیا هیچ یک از آن دو، ناقل جایجایی متعادل هستند یا خیر. (چرا که ناقل جایجایی متعادل بودن، به شدت خطر عود را در بارداری بعدی افزایش می‌دهد). تقریباً در ۱ مورد از هر ۷۰۰۰ تولد، قطعه حذف شده DNA به قدری بزرگ است که می‌توان آن را در کاریوتیپ سیتوژنتیک استاندارد مشاهده کرد (Nussbaum, ۲۰۰۷). حذف‌های شایع اغلب با یک نام خاص مشخص می‌شوند (به عنوان مثال del 5p، که سندرم فریاد گربه^۱ نیز خوانده می‌شود).

حذف کوچک (microdeletion) حذف‌ها یا دو برابر شدن‌های کروموزومی کوچک‌تر از ۳ یا ۵ میلیون جفت باز، ممکن است با روش استاندارد تعیین کاریوتیپ، قابل تشخیص

یکی دچار سندرم کلاین فلتر است. کروموزوم X اضافی با نسبت برابری از طرف پدر یا مادر است (Jacobs, ۱۹۹۵; Lowe, ۲۰۰۱). یک ارتباط ناچیز نیز بین سن بالای پدر یا مادر و سندرم کلاین فلتر وجود دارد (Milunsky, ۲۰۰۴).

نوزادان مبتلا به ۴۷XXY معمولاً مثل کودکان دارای ژنوتیپ ۴۷XXX فنوتیپ طبیعی دارند و معمولاً میزان بروز ناهنجاری‌ها در آنها افزایش نمی‌یابد. این پسران در کودکی، غالباً قد بلندی دارند و رشد نمو پیش از بلوغشان طبیعی است. با این حال، آنها دچار دیس‌ژنری گنادی هستند، دستخوش تغییرات طبیعی نرینه‌سازی (virilization) قرار نمی‌گیرند، و با شروع نوجوانی نیاز به مکمل تستوسترون دارند. افراد مبتلا ممکن است دچار ژنیکوماستی شوند. در کل، نمره IQ آنها در محدوده متوسط تا متوسط رو به پائین است؛ و تأخیر در صحبت کردن و خواندن دارند (Boada, Girardin, ۲۰۰۹; ۲۰۱۱).

۴۷,XXY این آنابلوتیدی تقریباً در ۱ مورد از هر ۱۰۰۰ نوزاد مذکر روی می‌دهد. مثل افراد ۴۷XXX و ۴۷XXY این پسران نیز قد بلند هستند. یک سوم آنها ماکروسفالی دارند و تقریباً نوسوم آنها هیپوتونی را بروز می‌دهند و لرزش در آنها شایع است (Bardsley, ۲۰۱۳). میزان ناهنجاری‌های ماژور در آنها بیشتر نیست گرچه هیپرتلوریسم و کلینوداکتیلی در بیشتر از نیمی از آنها قابل تشخیص است. بلوغشان طبیعی بوده و قدرت باروری آنها دچار اختلال نیست. کودکان مبتلا احتمال ضعف گفتاری و نوشتاری دارند و اختلال کمبود توجه در بیش از نیمی از آنها تشخیص داده می‌شود و میزان اختلال طیف اتیسم نیز در آنها بیشتر است (Ross, ۲۰۰۹; Bardsley, ۲۰۱۳). بهره هوشی در آنها معمولاً در محدوده طبیعی است.

مردانی که بیش از دو کروموزوم Y دارند (۴۸,YYYY)، یا هم کروموزوم X و هم کروموزوم Y اضافی دارند (۴۸,XXYY) یا ۴۹,XXXXY، دارای ناهنجاری‌های مادرزادی، مشکلات پزشکی و عقب‌ماندگی ذهنی قابل توجه هستند (۲۰۱۱, Tartaglia).

ناهنجاری در ساختار کروموزوم‌ها

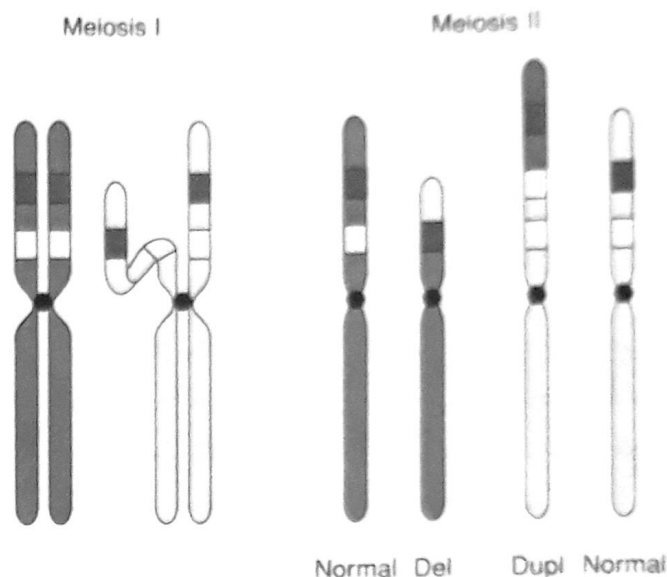
ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم‌ها عبارتند از: حذف، دو برابر شدن، جایجایی‌ها، ایزوکروموزوم‌ها، وارونگی‌ها، کروموزوم‌های حلقوی، و موزائیسیم (جدول ۱-۱۳ را ببینید). شیوع این

نامیده می‌شود. این سندرم با شیوع ۱ مورد از هر ۳۰۰۰ تا ۶۰۰۰ تولد، شایع‌ترین سندرم حذف کوچک است. اگرچه این سندرم از توارث اتوزومی غالب پیروی می‌کند، بیشتر از ۹۰ درصد موارد آن ناشی از جهش‌های نوپدید است. حذف کامل شامل ۳ میلیون جفت باز بوده و ۴۰ ژن را در بر می‌گیرد؛ همچنین ممکن است ۱۸۰ خصوصیت مختلف داشته باشد و از این‌رو سبب ایجاد چالش در مشاوره شود (Shprintzen, ۲۰۰۸). زمانی تصور می‌شد که فنوتیپ‌های دی‌ژرژ و اشپرینتن، دارای مجموعه متفاوتی از خصوصیات هستند؛ اما امروزه پذیرفته شده است که هر دو نشان‌دهنده یک نوع حذف کوچک خاص هستند (McDonald-McGinn, ۲۰۱۵).

ناهنجاری‌های ناشی از این سندرم، شامل ناهنجاری‌های مخروطی-تنه‌ای (conotruncal) قلب، مانند تترالوژی فالوت، تنه سرخرگی (truncus arteriosus)، قوس آئورت از هم‌گسیخته (interrupted aortic arch)، و نقایص دیواره بطن در تقریباً ۷۵ درصد از مبتلایان می‌شود (McDonald-McGinn, ۲۰۱۵). نقص ایمنی مانند لنفوپنی سلول T، نیز در حدود ۷۵ درصد از مبتلایان را گرفتار می‌کند. بیش از ۷۰ درصد از آنها ممکن است دچار نارسایی وولفارتزیال یا شکاف کام باشند. دیگر تظاهرات این سندرم عبارت‌اند از: ناتوانی در یادگیری و عقب‌ماندگی ذهنی، هیپوکلسمی، ناهنجاری‌های کلیوی، عدم تحرک مری، از دست دادن شنوایی، اختلالات رفتاری، و بیماری‌های روانی به‌خصوص اسکیزوفرنی. شکاف‌های پلکی کوتاه، نوک بینی کوفته‌ای، خُردفکی (micrognathia)، فیلتروم^۶ کوتاه، و گوش‌های کوتاه یا بیچ‌خورده به سوی عقب از خصوصیات چهره آنها است.

جابجایی‌های کروموزومی

در این نوع از بازآرایی‌های کروموزومی، یک قطعه از DNA از کروموزومی جدا شده و به کروموزوم دیگر متصل می‌گردد؛ کروموزوم‌های حاصله، کروموزوم‌های اشتقاقی^۷ (der) خوانده می‌شوند. دو نوع جابجایی کروموزومی وجود دارد: جابجایی متقابل^۸ و جابجایی رابرتسونی^۹.



تصویر ۶-۱۳. عدم جفت شدن مناسب کروموزوم‌های همولوگ. می‌تواند منجر به حذف در یک کروموزوم و دو برابر شدن (duplication) در کروموزوم دیگر شود. Del = حذف؛ Dupl = دو برابر شدن.

نباشند. شناسایی این‌گونه سندرم‌ها، که حذف کوچک یا دو برابر شدن کوچک نامیده می‌شوند، نیازمند به‌کارگیری تکنیک‌های بررسی زیرآرایه کروموزومی (CMA) است. زمانی که بررسی ریزآرایه کروموزومی انجام می‌شود، قسمتی از DNA که در یک سندرم حذف کوچک، حذف (و یا در یک دوبرابر شدگی کوچک، دوبرابر) می‌شود، واریانت در نسخه‌های ژنومی^۱ نامیده می‌شود. با وجود اندازه نسبتاً کوچک، یک حذف کوچک ممکن است قطعه‌ای از DNA شامل چندین ژن را در برداشته، و موجب سندرم ژن‌های مجاور^۲ شود. این سندرم، می‌تواند شامل ناهنجاری‌های فنوتیپی شدید اما غیر مرتبط شود (Schmickel, ۱۹۸۶). در بعضی موارد، دو برابر شدن‌های کوچک دقیقاً قطعه‌ای از DNA را گرفتار می‌کند که مسئول سندرم شناخته شده حذف کوچک است. زمانی که شک بالینی به وجود یک سندرم حذف کوچک خاص وجود داشته باشد، معمولاً از روش هیبریدسازی درجای فلورسانس و یا CMA، استفاده می‌شود.

سندرم حذف کوچک ۲۲q۱۱.۲. این سندرم، سندرم دی‌ژرژ^۳، سندرم اشپرینتن^۴، و سندرم ولوکاردیوفاسیال^۵ نیز

1. Genomic copy number variant

2. Contiguous gene syndrome

3. DiGeorge syndrome 4. Shprintzen syndrome

5. Velo - cardio - facial syndrome

۶ Philtrum: ناودان عمودی موجود در لب فوقانی. مترجم

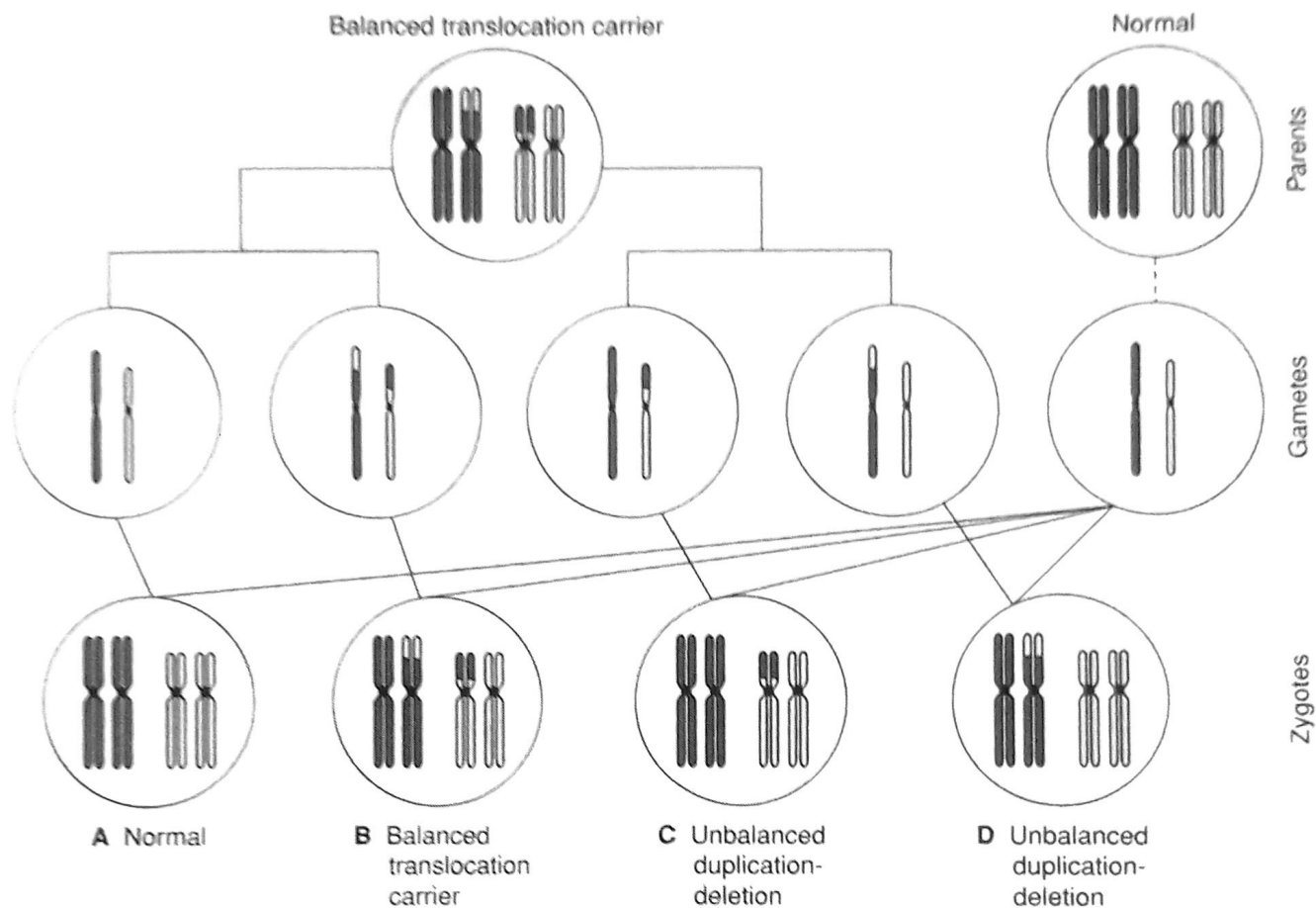
7. Derivative chromosomes

8. Reciprocal translocation

جدول ۱۴.۲. برخی سندرم‌های حذف کوچک

سندرم	خصوصیات	موقعیت	شیوع
Alagille	گلستاز (کاهش مجاری صفراوی داخل کبدی)، بیماری قلبی، بیماری اسکلتی، اختلالات چشمی، صورت بد شکل	۲۰p۱۲.۲	۱:۷۰۰۰۰
انگلمن	صورت بد شکل (قیافه «عروسک خندان»)، عقب‌ماندگی ذهنی، آتاکسی، هیپوتونی، تشنج (مادری)	۱۵q۱۱.۲-q۱۳ (ژن‌های)	۱:۳۰۰۰۰ تا ۱:۱۲۰۰۰
فریاد گربه	هیپوتونی، عقب‌ماندگی ذهنی، تکامل غیر طبیعی حنجره، «صدایی شبیه به فریادهای گربه»	۵p۱۵.۲-۱۵.۳	۱:۵۰۰۰۰ تا ۱:۳۰۰۰۰
سندرم کالمن	هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، نابویایی (anosmia)	Xp۲۲.۳	۱:۱۰۰۰۰ تا ۱:۸۰۰۰۰
Langer- Giedion	سندرم تریکورینوفالانژیال، صورت بد شکل، موهای کم‌پشت، پوست اضافی، عقب‌ماندگی ذهنی	۸q۲۳.۳	نادر
میلر - دیگر	ناهنجاری در مهاجرت سلول‌های عصبی که با لیزنسفالی، میکروسفالی، و صورت بد شکل همراه است	۱۷p۱۳.۳	نادر
برادریلی	چاقی، هیپوتونی، عقب‌ماندگی ذهنی، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، دست و پاهای کوچک	۱۵q۱۱.۲-q۱۳ (ژن‌های)	۱:۳۰۰۰۰ تا ۱:۱۰۰۰۰
رینوبلاستوم	رتینوبلاستوم، رتینوم (نئوپلاسم خوش خیم)، تومورهای غیرشبکیه (اولیه ثانویه)	۱۳q۱۴.۲	۱:۲۸۰۰۰۰
Rubenstein- Taybi	صورت بد شکل، شست پا و دست پهن، عقب‌ماندگی ذهنی، افزایش احتمال تومور	۱۶p۱۳.۳	۱:۱۲۵۰۰۰ تا ۱:۱۰۰۰۰۰
اسمیت - هاجنيس	صورت بد شکل، تأخیر زبانی، ریزش موها، اختلالات خواب، وارد نمودن آسیب به خود	۱۷p۱۱.۲	۱:۲۵۰۰۰ تا ۱:۱۵۰۰۰
ولفگاردیوفاسیال / دی‌ژرژ	نقایص مخروطی - تنه‌ای قلب، شکاف کام، نارسایی ولفارنژیال، ناهنجاری‌های تیموس و پاراتیروئید و تأخیر تکاملی	۲۲q۱۱.۲	۱:۴۰۰۰
WAGR	تومور ویلمز، بی‌عنبری (aniridia)، ناهنجاری‌های ادراری تناسلی (شامل اندام‌های تناسلی مبهم)، عقب‌ماندگی ذهنی	۱۱p۱۳	۱:۵۰۰۰۰۰
Williams- Beuren	صورت بد شکل، مالفورماسیون‌های دندانی، عقب‌ماندگی ذهنی، تنگی محیطی شریان آئورت و ریوی	۷q۱۱.۲۳	۱:۱۰۰۰۰ تا ۱:۷۵۰۰۰
ولف - هیرشهورن	صورت بد شکل، تأخیر در رشد و تکامل، شکاف لب و شکاف کام، کلوبوما، نقایص دیواره قلبی	۴p۱۶.۳	۱:۵۰۰۰۰ تا ۱:۲۰۰۰۰
ایکتوز وابسته به X	ایکتوز: کمبود استروئید سولفاتاز، کدورت قرنیه	Xp۲۲.۳	۱:۶۰۰۰

شیوع بیانگر تعداد تولدهای زنده است.



تصویر ۷-۱۳. فردی که ناقل جابجایی‌های متعادل است ممکن است فرزندی ناقل جابجایی متعادل (B)، فرزندی دچار جابجایی نامتعادل (C, D) یا فرزندی دارای آرایش کروموزومی نرمال (A) به وجود آورد.

توجه است که، در ۲۰ درصد از کسانی که با استفاده از روش CMA مبتلا به جابجایی متعادل تشخیص داده شده‌اند، در مطالعات مبتنی بر ریزآرایه، حذف قسمتی از DNA یا قطعات اضافی DNA تشخیص داده می‌شود (Manning, ۲۰۱۰).

ناقلین یک جابجایی متعادل در خطر تولید گامت‌های غیرمتعادلی هستند که منجر به ایجاد فرزندان غیرطبیعی می‌شود. همانطور که در تصویر ۷-۱۳ نشان داده شده، در صورتی که یکی از کروموزوم‌های جابجا شده در یک لوسیت یا اسپرم وجود داشته باشد، لقاح منجر به جابجایی نامتعادل می‌شود؛ مونوزومی در بخشی از یک کروموزوم و تریزومی در بخشی از دیگری روی می‌دهد. در اغلب موارد، خطر جابجایی‌های خاص را می‌توان به کمک یک مشاور ژنتیک تخمین زد؛ به طور کلی، در مواردی که ناقلین جابجایی‌ها پس

جابجایی‌های متقابل، جابجایی دوقطعه‌ای (double-segment) یا متقابل (reciprocal)، زمانی ایجاد می‌شود که دو کروموزوم متفاوت شکسته شده و قطعات شکسته شده مبادله شوند؛ بدین صورت کروموزوم درگیر شامل قسمتی از کروموزوم دیگر خواهد بود. در صورتی که طی این روند هیچگونه ماده کروموزومی اضافه یا کم نشود، آن را جابجایی متعادل (balanced translocation) می‌نامند. میزان شیوع جابجایی‌های متقابل، ۱ مورد در هر ۶۰۰ تولد است (Nussbaum, ۲۰۰۷). گرچه تغییر محل قطعات کروموزومی می‌تواند موجب ایجاد ناهنجاری‌هایی در اثر تغییر محل ژنهای خاص شود، ولی فرد ناقل جابجایی متعادل، فنوتیپی طبیعی دارد. احتمال ناهنجاری‌های مهم ساختاری یا تکاملی در ناقلین دچار یک جابجایی متعادل آشکار حدود ۶ درصد است. جالب

مشکلات تولید مثلی هستند. اگر کروموزوم‌های جوش خورده، همولوگ (از یک جفت کروموزوم) باشند فرد ناقل تنها گامت‌های غیر متعادل تولید می‌کند. هر اسپرم یا تخمک ممکن است حاوی هر دو کروموزوم جابجا شده باشد (که این امر در صورت لقاح، منجر به تریزومی خواهد شد) یا فاقد هر دو کروموزوم مزبور باشد (که منجر به مونوزومی خواهد گردید). اگر کروموزوم‌های جوش خورده همولوگ نباشند، چهار گامت از شش نوع گامت ممکن، غیر طبیعی خواهند بود. شایع‌ترین جابجایی رابرتسونی، $(13;14)der(q10;q10)$ است که ۲۰ درصد از موارد سندرم پائائو را تشکیل می‌دهد.

ایزوکروموزوم‌ها

این کروموزوم‌های غیرطبیعی از ترکیب دو بازوی q و یا دو بازوی p از یک کروموزوم ساخته شده‌اند. به نظر می‌رسد که ایزوکروموزوم‌ها در اثر شکستن عرضی سانترومر (به جای شکستن طولی) در طی میوز II و یا میتوز ایجاد می‌شوند. آنها همچنین ممکن است در اثر بروز خطای میوزی در یک کروموزوم دارای جابجایی رابرتسونی روی دهند. یک ایزوکروموزوم ساخته شده از بازوی q یک کروموزوم آکروستریک، مانند یک جابجایی رابرتسونی همولوگ عمل می‌کند، و چنین فرد حاملی تنها قادر است گامت‌های نامتعادل غیرطبیعی تولید کند. زمانی که یک ایزوکروموزوم از کروموزوم‌های غیرآکروستریک که دارای بازوی p حاوی مواد ژنتیکی عملکردی هستند، ایجاد می‌شود، به هم چسبیدن و شکستن غیرطبیعی سانترومرها موجب ایجاد دو ایزوکروموزوم می‌شود: یکی شامل هر دو بازوی p و دیگری شامل هر دو بازوی q . از آنجایی که احتمالاً یکی از این ایزوکروموزوم‌ها در طی تقسیم سلولی از بین می‌رود و تمامی ژن‌های روی آن حذف می‌شوند، فرد حامل معمولاً فنوتیپ غیرطبیعی داشته و گامت‌های غیرطبیعی تولید می‌کند. شایع‌ترین ایزوکروموزوم، دربردارنده‌ی بازوی بلند کروموزوم X ، $X(q)$ است؛ و مشمول ۱۵ درصد از موارد سندرم ترنر است.

وارونگی‌های کروموزومی

زمانی که دو شکستگی در یک کروموزوم ایجاد شده و ماده ژنتیکی میانی، پیش از ترمیم شکستگی‌ها، وارونه شود. نتیجه یک وارونگی کروموزومی خواهد بود. اگرچه هیچ ماده ژنتیکی

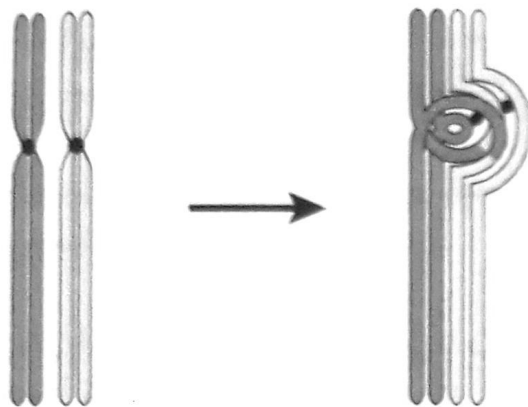
از تولد یک کودک غیرطبیعی شناسایی می‌شوند، خطر تولد فرزندان زنده دارای کروموزوم نامتعادل در آنها ۵ تا ۳۰٪ است. این خطر در ناقلینی که به دلایل دیگر مثلاً در طی بررسی علل ناباروری شناسایی می‌شوند، تنها حدود ۵٪ است؛ این امر احتمالاً به این دلیل است که گامت‌های آنها به قدری ناهنجار هستند، که محصولات بارداری قابلیت حیات ندارند.

جابجایی‌های رابرتسونی. این نوع از جابجایی‌ها فقط کروموزوم‌های آکروستریک، یعنی کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲ را درگیر می‌کنند. در کروموزوم آکروستریک، بازوی p بسیار کوچک است. در جابجایی رابرتسونی، بازوهای q دو کروموزوم آکروستریک، در محل سانترومر به هم متصل شده و یک کروموزوم اشتقاقی ایجاد می‌کنند. بدین ترتیب یک سانترومر و بازوهای p ، از بین می‌روند. از آنجایی که تعداد کروموزوم‌ها با شمارش تعداد سانترومرها مشخص می‌شود، افرادی که ناقل جابجایی رابرتسونی باشند، تنها دارای ۴۵ کروموزوم خواهند بود. بازوی p کروموزوم‌های آکروستریک دربردارنده نواحی اقماری (satellite regions) است که شامل کپی‌های ژن‌های رمز کننده RNA ریبوزومی است. به دلیل اینکه چندین نسخه از این ژن‌ها در دیگر کروموزوم‌های آکروستریک موجود است. فقدان آنها بر ناقلین جابجایی (که معمولاً از نظر فنوتیپی طبیعی هستند) تأثیر نمی‌گذارد. ولی هنگامی که کروموزوم اشتقاقی در طی لقاح با کروموزوم هاپلوئید از فرد مقابل جفت می‌شود، منجر به ایجاد فرزندان تریزومیک برای آن کروموزوم می‌گردد. ژن‌ها در دیگر کروموزوم‌های آکروستریک موجود است.

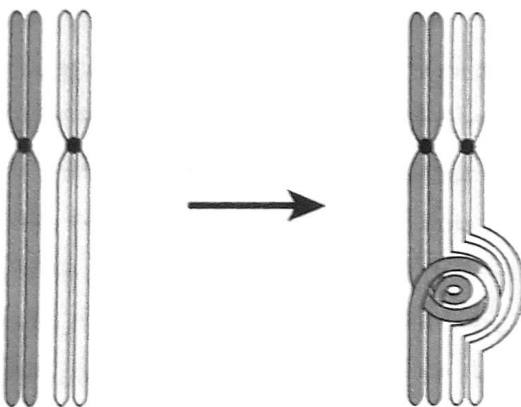
جابجایی‌های رابرتسونی تقریباً در ۱ مورد از هر ۱۰۰۰ نوزاد دیده می‌شود. اگر مادر ناقل جابجایی باشد، احتمال طبیعی بودن جنین ۱۵ درصد و اگر پدر ناقل باشد، احتمال غیرطبیعی بودن، ۲ درصد است. جابجایی‌های رابرتسونی از علل اصلی سقط محسوب نمی‌شوند؛ و در کمتر از ۵ درصد از زوج‌های مواجه با سقط‌های مکرر مشاهده می‌شوند. زمانی که جابجایی تریزومی در یک جنین یا کودک کشف می‌شود، بایستی آنالیز کاریوتایپ در هر دو والد انجام شوند. در صورتی که هیچیک از والدین حامل نباشند، خطر عود، بسیار اندک است.

ناقلین جابجایی رابرتسونی متعادل بنا به دلایلی دچار

Pericentric inversion



Paracentric inversion



تصویر ۸-۱۳. مکانیسم میوز در زمینه وارونگی پری‌ستریک (با درگیری سانترومر) یا وارونگی پاراستریک (عدم درگیری سانترومر). خطر تولد کودکان مبتلا به حذف / دو برابر شدن در اشخاص مبتلا به وارونگی‌های پری‌ستریک افزایش می‌یابد. در افراد مبتلا به وارونگی‌های پاراستریک، خطر سقط زودرس بالاتر است.

نمونه، کروموزوم X حلقوی است که ممکن است سبب سندرم ترنر شود.

■ موزائیسیم کروموزومی

فرد مبتلا به موزائیسیم، دارای دو یا چند رده سلولی است که از لحاظ سیتوژنتیک متفاوت‌اند و همگی از یک زیگوت واحد منشأ گرفته‌اند. بیان فنوتیپ موزائیسیم به عوامل زیادی بستگی دارد از جمله اینکه آیا سلول‌هایی که از لحاظ سیتوژنتیک غیرطبیعی

از دست می‌روند و یا دو برابر نمی‌شوند، ولی این بازآرایی‌ها ممکن است موجب تغییر عملکرد ژن شوند. دو نوع وارونگی وجود دارد پری‌ستریک و پاراستریک.

وارونگی پری‌ستریک: اگر هر دو بازوی p و q کروموزوم شکسته شود، به نحوی که قطعه وارونه شده شامل سانترومر باشد، وارونگی از نوع پری‌ستریک خواهد بود (تصویر ۸-۱۳). این نوع وارونگی موجب بروز اشکال در صف‌آرایی (alignment) کروموزومی در طی میوز می‌شود و خطر تولید گامت‌های غیرطبیعی و تولد فرزندان غیرطبیعی در فرد حامل را به نحو چشمگیری افزایش می‌دهد به‌طور کلی اگر وارونگی پری‌ستریک پس از تولد کودک غیرطبیعی تشخیص داده شود، خطر تولد فرزندان غیرطبیعی در ناقلین وارونگی پری‌ستریک ۵ تا ۱۰ درصد است؛ اما اگر وارونگی پری‌ستریک به دلایل دیگر تشخیص داده شده باشد، شانس تولد فرزند غیرطبیعی تنها ۱ تا ۳ درصد خواهد بود. یک استثنای مهم، وارونگی پری‌ستریک کروموزوم ۹، $inv(9)(p11q12)$ است، که یک حالت طبیعی محسوب شده و حدوداً در یک درصد از افراد دیده می‌شود.

وارونگی پاراستریک: اگر یک بازوی کروموزوم (p یا q) در دو نقطه شکسته شود و قطعه وارونه شده فاقد سانترومر باشد، وارونگی پاراستریک خواهد بود (تصویر ۸-۱۳). این گامت‌هایی که فرد حامل تولید می‌کند، یا طبیعی و متعادل هستند یا آنچنان غیرطبیعی‌اند که قادر به لقاح نیستند. بنابراین اگرچه ممکن است ناقلین نازا باشند اما شانس تولد فرزندان غیرطبیعی بسیار اندک است.

کروموزوم‌های حلقوی

زمانی که حذف‌شدگی در هر دو انتهای یک کروموزوم روی دهد، ممکن است انتهاها به یکدیگر چسبیده و یک کروموزوم حلقوی ایجاد کنند. تلومرها مناطقی در انتهای هر کروموزوم‌اند و مجموعه‌های نوکلئوپروتئینی و یژه‌ای را در بر دارند که سبب ثبات کروموزوم‌ها می‌شوند. در صورتی که فقط تلومرها حذف شوند، تمام مواد ژنتیکی ضروری حفظ می‌شوند؛ بنابراین فرد ناقل، اساساً متعادل خواهد بود. اگر نواحی مرکزی‌تر نیز حذف شوند، فرد ناقل احتمالاً فنوتیپ غیرطبیعی خواهد داشت. یک

موزائیسیم گنادی

موزائیسیم محدود به گنادها احتمالاً ناشی از خطای میتوزی در سلول‌هایی است که قرار است به گناد تبدیل شوند؛ و منجر به جمعیتی از سلول‌های زایای غیرطبیعی می‌شود. از آنجایی که اسپرماتوگونی و اووگونی در طی زندگی جنینی تقسیم می‌شوند و اسپرماتوگونی به تقسیم خود در طی بزرگسالی نیز ادامه می‌دهد، موزائیسیم گنادی ممکن است در اثر خطای میوزی در سلول‌های زایایی که قبلاً طبیعی بوده‌اند نیز، روی دهد. موزائیسیم گنادی ممکن است توضیحی برای بیماری‌های نوپدید (denovo) در فرزندان والدین طبیعی باشد این پدیده، ممکن است سبب بیماری‌های اتوزومی غالب مانند آکندروپلازی و استئوزنر ایمپرکتا، و همچنین بیماری‌های وابسته به X مانند دیستروفی عضلانی دوشن شود. موزائیسیم گنادی احتمال ۶ درصدی عود، پس از تولد کودک مبتلا به بیماری ناشی از جهش «جدید»، را توجیه می‌کند.

روش‌های توارث

اختلال تک‌ژنی یا مندلی ناشی از جهش یا تغییر در یک جایگاه یا ژن منفرد، در یک یا هر دو جفت ژن می‌باشد. روش‌های توارث مندلی عبارتند از: اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به X و وابسته به Y. سایر الگوهای تک ژنی وراثت عبارتند از: توارث میتوکندریایی، دیزومی تک والدی، نقش‌پذیری (imprinting) و بسط توالی‌های تکراری سه نوکلئوتیدی (anticipation). حدود ۰/۴ درصد از جمعیت دچار یک اختلال ژنتیکی ناشی از جهش تک‌ژنی هستند که تا سن ۲۵ سالگی تشخیص داده می‌شود و ۲٪ در طول حیاتشان لااقل دچار یک بیماری تک‌ژنی خواهند شد. برخی از «اختلالات تک‌ژنی» شایع در جدول ۳-۱۳ ذکر شده‌اند.

ارتباط بین فنوتیپ و ژنوتیپ

وقتی صحبت از توارث می‌شود، این فنوتیپ است که غالب یا مغلوب می‌باشد، نه ژنوتیپ. در بیماری‌های غالب، ژن طبیعی ممکن است همچنان به تولید پروتئین طبیعی ادامه دهد، ولی فنوتیپ غیر طبیعی است چرا که فنوتیپ توسط پروتئین تولید شده از سوی ژن غیرطبیعی تعیین می‌شود. در برخی بیماری‌های مغلوب، ناقل هتروزیگوس ممکن است مقادیر

هستند، جنین، بخشی از جنین یا ترکیبی از این موارد را درگیر ساخته‌اند یا خیر. موزائیسیم تقریباً در ۰/۳ درصد از کشت‌های مایع آمنیوتیک مشاهده می‌شود، ولی همیشه منعکس‌کننده وضعیت مجموعه کروموزوم‌های جنین نیست (Carey, ۲۰۱۴). زمانی که سلول‌های غیر طبیعی تنها در یکی از فلاسک‌های مایع آمنیوتیک مشاهده شوند، احتمالاً پسودوموزائیسیم مطرح بوده و ناشی از آرتیفکت در کشت سلولی است (Bui, ۱۹۸۴; Hsu, ۱۹۸۴)؛ اما زمانی که سلول‌های غیر طبیعی در چندین کشت سلولی مشاهده شوند، موزائیسیم واقعی محتمل‌تر بوده و انجام آزمون‌های بیشتری ضرورت دارد. در ۶۰ تا ۷۰ درصد از این جنین‌ها، یک رده سلولی دوم تشخیص داده می‌شود. (Hsu, ۱۹۸۴; Worton, ۱۹۸۴).

موزائیسیم محدود جفتی

نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) نشان داده است که ۲٪ از جفت‌ها موزائیک هستند و موزائیسیم در بیشتر این موارد محدود به جفت است (Baffero, ۲۰۱۲; Henderson, ۱۹۹۶). آمنیوسنتز باید انجام شود. در یک سری بیشتر از ۱۰۰۰ بارداری که موزائیسیم به دنبال نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی تشخیص داده شده است، آمنیوسنتز، موزائیسیم جنینی حقیقی در ۱۳ درصد موارد را تشخیص داد. دیزومی تک والدی که بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد در ۲ درصد موارد و باقیمانده موارد از موزائیسیم جفتی محدود ناشی می‌شود (Malvestiti, ۲۰۱۵). اگر موزائیسیمی که برای کروموزوم تشخیص داده می‌شود محتوی ژن‌های نقش‌پذیر (imprinted) باشد (مثل کروموزوم‌های ۶، ۷، ۱۱، ۱۴ یا ۱۵) بررسی از نظر دیزومی تک والدی باید انجام شود. چرا که ممکن است پیامدهای جنینی داشته باشد (Grati, ۲۰۱۴a).

گرچه پیامدهای موزائیسیم جفتی محدود معمولاً خوب است، محدودیت رشد جنین شایع‌تر است و احتمال مرده‌زایی نیز بیشتر می‌باشد (Reddy, ۲۰۰۹). محدودیت رشد جنین ممکن است ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های جفتی آنابلوتید باشد (Baffero, ۲۰۱۲). موزائیسیم جفتی برای تریزومی ۱۶ پیش‌آگهی ضعیفی دارد.

جدول ۳-۱۳. برخی اختلالات تک‌ژنی شایع

اتوزومی غالب

آکندروپلازی
پورفیری حاد متناوب
بیماری کلیه پلی‌کیستیک بالغین
کمبود آنتی‌ترومبین III
سرطان پستان و/یا تخمدان مرتبط با BRCA1 و BRCA2
سندرم اهلز - دانلوس
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
هیپرکلسترولمی فامیلی
تلائنکتازی خونریزی دهنده ارثی
اسفروسیتوز ارثی
بیماری هانتینگتون
کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک انسدادی
سندرم QT طولانی
سندرم مارفان
دیستروفی میوتونیک
نوروفیبروماتوز نوع I و II
توبروز اسکروزیس
بیماری فون ویلیراند

اتوزومی مغلوب

کمبود α_1 - آنتی‌تریپسین
هیپرپلازی مادرزادی آدرنال
فیروز کیستیک
بیماری گوشه
هموکروماتوز
هموسیتینوزی
فنیل‌کتونوری
آنمی داسی شکل
بیماری تای - ساکس
سندرم‌های تالاسمی
بیماری ویلسون

وابسته به X

سندرم عدم حساسیت به اندروژن
بیماری گرانولوماتوز مزمن
کوررنگی
بیماری فابری (Fabry disease)
سندرم X شکننده
کمبود گلوکز ۶ فسفات (G6PD)
هموفیلی A و B
ریکتر هیپوفسفاتمیک
دیستروفی عضلانی (دوشن و بکر)
آلبنیسم چشمی نوع ۱ و ۲

قابل ردیابی از محصولات یک ژن غیرطبیعی را تولید کند، ولی از آنجایی که فنوتیپ توسط محصولات ژن همراه طبیعی تعیین می‌شود، فرد، ممکن است علائم بیماری را نشان ندهد. به عنوان مثال، اریتروسیت‌های ناقلین آنمی سلول‌های داسی شکل حاوی حدود ۳۰ درصد هموگلوبین S می‌باشند، اما به دلیل آنکه ۷۰ درصد مابقی هموگلوبین‌ها از نوع A هستند، این سلول‌ها معمولاً در لوله آزمایش (in vitro) داسی نمی‌شوند.

ناهمگونی (Heterogeneity). ناهمگونی ژنتیکی توضیح می‌دهد که چگونه مکانیسم‌های ژنتیکی متفاوت، منجر به یک فنوتیپ مشابه می‌شوند. ناهمگونی جایگاه (locus heterogeneity)، به این موضوع اشاره دارد که فنوتیپ یک بیماری به خصوص، می‌تواند ناشی از جهش در جایگاه‌های ژنتیکی متفاوتی باشد؛ همچنین توضیح می‌دهد که چرا برخی بیماری‌ها، بیش از یک روش توارث دارند. یک نمونه، بیماری رتینیت رنگدانه‌ای^۱ است، که ممکن است به دنبال جهش در حداقل ۳۵ ژن یا جایگاه ژنی مختلف پدید آید؛ و دارای اشکال اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب و وابسته به X است.

ناهمگونی آللی، توضیح می‌دهد که چگونه جهش‌های متفاوت یک ژن خاص، ممکن است بر تظاهرات یک بیماری مشخص تأثیر بگذارد. برای مثال، گرچه فقط یک ژن را مسئول سیستم فیبروزیس می‌دانند (ژن CFTR)، بیش از ۲۰۰۰ جهش در این ژن شناسایی شده است که منجر به درجات متفاوت این بیماری می‌شوند. این موضوع در فصل ۱۴ بررسی شده است.

ناهمگونی فنوتیپی توضیح می‌دهد که چگونه بیماری‌های مختلف می‌توانند نتیجه جهش‌های متفاوت در یک ژن خاص باشند. برای مثال، جهش‌های مختلف در ژن *FGFR3*^۲، ممکن است منجر به چندین اختلال اسکلتی از جمله، آکوندروپلازی و دیسپلازی مرگبار (thanatophoric dysplasia) شود. هر دو این اختلالات در فصل ۱۰ بررسی شده‌اند.

■ وراثت اتوزومی غالب

در صورتی که تنها یک عضو از یک جفت ژن عامل تعیین کننده فنوتیپ باشد، آن ژن را غالب می‌نامیم. فردی که حامل یک ژن اتوزومی غالب است، شانس ۵۰ درصدی برای انتقال

1. Retinitis pigmentosa
2. Cystic fibrosis Conductance transmembrane regulator
3. Fibroblast growth factor receptor 3

هموگلوبین S و C را تولید خواهد کرد (فصل ۵۶).

سن بالای پدر

با افزایش سن پدر به بیش از ۴۰ سال، خطر ایجاد جهش‌های خودبخودی به ویژه جهش‌های تک نوکلئوتیدی از نوع جابجایی، افزایش می‌یابد. این جهش‌ها ممکن است باعث تولد فرزندان دچار اختلالات اتوزومی غالب جدید، یا فرزندی که ناقل حالات وابسته به X هستند، شوند. خطر برخی از وضعیت‌ها بیش از سایرین است. به ویژه سن بالای پدر سبب جهش در چندین ژن از جمله: ژن *FGFR2*^۱ که ممکن است موجب سندرم‌های بسته شدن زودرس درزهای جمجمه (craniosynostosis)، نظیر سندرم‌های آپرت^۲، کروزان^۳، و فایفر^۴ شود؛ جهش در ژن *FGFR3* که ممکن است منجر به آکوندروپلازی و دیسپلازی مرگبار شود؛ و جهش در پروتوآنکوژن *RET* که ممکن است سبب سندرم‌های نئوپلازی چندگانه دستگاه اندوکراین، شود (Jung, ۲۰۰۳؛ Toriello, ۲۰۰۸). با استفاده از سکانس کلی‌ژنوم که در ادامه توضیح داده می‌شود، Kong و همکارانش (۲۰۱۲) نشان دادند که سن پدر در افزایش میزان پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی بین فرزندان نقش دارد. این میزان تقریباً دو جهش برای هر سال سن پدر است. به دلیل اینکه این اختلالات شایع نیستند خطر واقعی برای ابتلا به هریک از آنها ناچیز است و غربالگری یا تستی برای بررسی آنها توصیه نمی‌شود.

سن بالای پدر همچنین سبب افزایش مختصر خطر ابتلا به سندرم داون و ناهنجاری‌های ساختاری منفرد می‌شود (Grewal, ۲۰۱۲؛ Toriello, ۲۰۰۸؛ Yang, ۲۰۰۷)؛ اما به‌طور کلی آن را موجب افزایش دیگر آنوپلوئیدی‌ها نمی‌دانند. این مسئله احتمالاً بدان خاطر است که اسپرم‌های آنوپلوئید، قادر به بارور نمودن تخمک نیستند.

ژن مبتلا در هر لقاح دارد. عموماً ژنی که دارای جهش غالب است (در مقابل ژن طبیعی) عامل تعیین کننده فنوتیپ می‌باشد. از سوی دیگر، تمام افراد مبتلا ضرورتاً تظاهرات یک بیماری اتوزومی غالب را به یک شکل بروز نمی‌دهند. عواملی که بر فنوتیپ یک وضعیت اتوزومی غالب تأثیر گذارند، عبارتند از: نفوذ، میزان بروز، و گاه وجود ژن‌های هم غالب (co-dominant genes).

نفوذ (Penetrance)

این اصطلاح بیان می‌کند که آیا ژن غالب، اصلاً بیان می‌شود یا نه. ژنی که فنوتیپ خود را در همه افراد آشکار می‌کند، نفوذ ۱۰۰ درصد دارد. نفوذ ناقص، وضعیتی است که در آن برخی حاملین ژن، آن را بیان کرده، ولی برخی بیان نمی‌کنند؛ ممکن است از لحاظ کمی بیان شود. برای مثال، ژنی که به نحوی در ۸۰٪ از دارندگان آن ژن بیان می‌شود، دارای نفوذ ۸۰٪ است. نفوذ ناقص، نشان می‌دهد که چرا برخی بیماری‌های اتوزومی غالب در برخی نسل‌ها روی نمی‌دهند.

میزان بروز (Expressivity)

افراد دارای یک صفت اتوزومی غالب، حتی در یک خانواده ممکن است، آن را به صورت‌های گوناگونی نشان دهند. ژن‌هایی که بدین صورت بیان متغیری دارند، ممکن است سبب ایجاد بیماری خفیف تا بسیار شدید شوند. برخی از این بیماری‌ها عبارت‌اند از: نوروفیبروماتوز، توبروز اسکروز، و بیماری کلیه پلی‌کیستیک بالغین.

ژن‌های هم‌غالب (Codominant)

اگر دو آلل متفاوت یک جفت ژن، هر دو در فنوتیپ فرد تظاهر یابند، این آلل‌ها را هم‌غالب می‌نامند. برای مثال، گروه خونی به وسیله بیان آنتی‌ژن‌های غالب A و B بر روی گلبول‌های قرمز، تعیین می‌شود؛ این دو آنتی‌ژن، می‌توانند هر دو با هم بیان شوند. مثالی دیگر، گروهی از ژن‌های مسئول تولید هموگلوبین است؛ شخصی که یکی از ژن‌هایش تولید هموگلوبین S و ژن دیگری تولید هموگلوبین C را رهبری می‌کند، هر دو نوع

1. Fibroblast growth factor receptor 2
2. Apert
3. Crouzon
4. Pfeiffer

■ وراثت اتوزومی مغلوب

بیماری‌های اتوزومی مغلوب تنها زمانی بروز می‌کنند که هر دو کپی موجود از ژن، غیرطبیعی باشند. بسیاری از بیماری‌های کمبود آنزیم از نوع اتوزومی مغلوب هستند و میزان آنزیم در فرد حامل تقریباً نصف حالت طبیعی است، بجز در موارد غربالگری برای یک بیماری خاص مانند فیبروز کیستیک، حاملین معمولاً تنها پس از تولد یک کودک مبتلا یا تشخیص یک فرد مبتلا در اعضای خانواده شناسایی می‌شوند (فصل ۱۴). در زوجی که فرزند آنها مبتلا به یک بیماری اتوزومی مغلوب است، خطر عود در هر بارداری حدود ۲۵ درصد است. بنابراین $\frac{1}{4}$ از فرزندان هموزیگوت طبیعی هستند، $\frac{2}{4}$ حاملین هتروزیگوت خواهند بود و $\frac{1}{4}$ از آنها هموزیگوت بیمار هستند. به عبارت دیگر، از هر ۴ کودک، ۳ کودک از لحاظ فنوتیپی طبیعی هستند و $\frac{1}{4}$ از خواهران و برادرانی که فنوتیپ نرمال دارند، در حقیقت ناقل هستند.

فرد هتروزیگوت ناقل یک بیماری مغلوب، تنها زمانی خطر تولد فرزند بیمار خواهد داشت که همسرش، برای آن بیماری هتروزیگوت یا هموزیگوت باشد. ژن‌های عامل بیماری‌های اتوزومی مغلوب شیوع نادر پایینی در جمعیت عمومی دارند؛ بنابراین احتمال حامل‌بودن همسر پایین است، مگر اینکه زوج مربوطه خویشاوند بوده و یا عضو یک جمعیت در معرض خطر باشند. ناقلین هتروزیگوت معمولاً از نظر بالینی غیرقابل تشخیص هستند ولی اختلالات تست‌های بیوشیمیایی دارند که در غربالگری ناقلین مورد استفاده قرار می‌گیرد. سایر وضعیت‌های مغلوب تنها با تست‌های ژنتیک مولکولی قابل تشخیص هستند (فصل ۱۴).

خطاهای مادرزادی متابولیسم

اغلب این بیماری‌های اتوزومی مغلوب، ناشی از فقدان یک آنزیم حیاتی هستند که این امر سبب متابولیسم ناقص پروتئین‌ها، قندها یا چربی‌ها می‌شود. واسطه‌های متابولیک ساخته شده، برای انواع بافت‌ها سمی بوده و موجب بروز عقب‌ماندگی ذهنی یا سایر اختلالات می‌شوند.

فنیل‌کتونوری (PKU)، این بیماری به کمبود فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PHA) نیز شناخته می‌شود این بیماری اتوزومی مغلوب، ناشی از جهش در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) می‌باشد. PAH برای تبدیل فنیل آلانین به تیروزین لازم است. و افراد هموزیگوت دچار کاهش یا عدم فعالیت این آنزیم هستند این امر منجر به مقدار بالا و غیر طبیعی فنیل آلانین می‌شود که سبب زوال عقل پیشرونده، درخودماندگی (autism)، تشنج، نقایص حرکتی و ناهنجاری‌های نوروسایکولوژیک می‌شود (Blume, ۲۰۱۰). بیماران همچنین دارای مو، چشم و پوست هیپوپگمانه هستند؛ این امر ناشی از مهار رقابتی تیروزین هیدروکسیلاز که برای تولید ملانین ضروری است) توسط فنیل آلانین می‌باشد بیش از ۵۰۰ جهش ژنی PAH شناخته شده است و فراوانی افراد ناقل حدود ۱ نفر در هر ۶۰ نفر است و از هر ۱۵۰۰۰ نوزاد یکی مبتلا به این بیماری است (ACOG, ۲۰۱۷c) تشخیص زودرس و محدودسازی فنیل آلانین رژیم غذایی از زمان شیرخوارگی، جهت جلوگیری از آسیب نورولوژیک ضروری است. به همین دلیل، امروزه تمامی ایالات آمریکا غربالگری نوزادان برای PKU را اجباری کرده‌اند.

محدودیت فنیل آلانین به تنهایی می‌تواند منجر به دریافت ناکافی پروتئین شود و مصرف مکمل اسید آمینه در فاقد فنیل آلانین ضرورت می‌یابد. همچنین در سال ۲۰۰۷ شکل صناعی کوفاکتور PAH تراهایدریوپیترین (سایپروتین) برای درمان PKU تأیید شد. تقریباً ۲۵ تا ۵۰ درصد افراد مبتلا به سایپروتین پاسخ می‌دهند و کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطوح فنیل آلانین و بهبود علائم عصبی روانی دارند (۲۰۱۴-۲۰۱۶ Vockley). حفظ طول عمر سطح فنیل آلانین در میزان $6 \mu\text{mol/L}$ ($36-120 \mu\text{mol/L}$) برای جلوگیری از تسبب مشکلات روحی و عصبی شناختی لازم است (ACOG, ۲۰۱۷c). خوشبختانه، حتی کسانی که از قبل درمان را قطع کرده‌اند، با شروع درمان، بهبود عملکرد عصبی روانی را تجربه می‌کنند.

زنان باردار مبتلا به PKU که رژیم غذایی فاقد فنیل آلانین را رعایت نمی‌کنند، در خطر داشتن فرزندان هتروزیگوتی

بیشتری دارند (Stoltenberg, ۱۹۹۷; Sheridan, ۲۰۱۳). هم‌خونی با میزان بیشتری از مرده‌زایی نیز همراه است (۲۰۱۶, Kapurubndara). از آنجا که CMA با استفاده از اصل پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی انجام می‌شود، می‌تواند هم‌خونی را توجیه کند و این مهم است که مشاوره قبل از عمل این احتمالات را شامل شود.

زنای با محارم (incest) به معنای ارتباط جنسی بین خویشاوندان درجه اول، مانند والد و کودک یا خواهر و برادر است و در تمامی جهان غیرقانونی به شمار می‌رود. فرزندان حاصل از این روابط، در معرض بیشترین خطر قرار دارند و تا ۴۰٪ از آنها در اثر اختلالات مغلوب و چند عاملی، غیرطبیعی هستند (Baird, ۱۹۸۴; Fiere-Maia, ۱۹۸۲).

■ وراثت وابسته به X و وابسته به Y

اکثر بیماری‌های وابسته به X معمولاً از نوع مغلوب هستند. شایع‌ترین نمونه‌ها عبارت‌اند از: کوررنگی، هموفیلی A و B و دیستروفی عضلانی دوشن و بکر. مردان دارای یک ژن مغلوب وابسته به X اغلب مبتلا هستند، زیرا آنها فاقد کروموزوم X دوم جهت بیان ژن طبیعی غالب می‌باشند. در صورتی که مردی مبتلا به یک بیماری وابسته به X باشد، هیچیک از پسران وی مبتلا نخواهند شد، زیرا آنها نمی‌توانند ژن وابسته به X غیرطبیعی را از وی دریافت دارند. زمانی که زنی حامل ژن عامل یک بیماری مغلوب وابسته به X است، خطر ابتلای در هر فرزند پسر ۵۰٪ و خطر حامل‌بودن در هر فرزند دختر ۵۰٪ می‌باشد.

زنان دارای یک ژن مغلوب وابسته به X، به‌طور کلی تحت تأثیر بیماری که آن ژن ایجاد می‌کند قرار نمی‌گیرند. با این حال، در برخی موارد، تصادفی بودن غیرفعال‌سازی یکی از کروموزوم‌های X در هر سلول (پدیده‌ای که لیونیزاسیون^۲ نامیده می‌شود)، مخدوش شده و زنان ناقل ممکن است علائم بیماری را بروز دهند. برای نمونه در حدود ۱۰ درصد از زنان ناقل هموفیلی A، کمتر از ۳۰ درصد افراد طبیعی فاکتور VIII

هستند که از سایر جهات طبیعی می‌باشند؛ اما به دنبال مواجهه با غلظت‌های بالای فنیل‌آلانین در جریان بارداری، در معرض آسیب‌های داخل رحمی هستند. فنیل‌آلانین به‌طور فعال به جنین منتقل می‌شود و هاپیرفنیل‌آلانینی خطر سقط و امبریوپاتی را افزایش می‌دهد. از علائم هیپرفنیل‌آلانینی، عقب‌ماندگی ذهنی، میکروسفالی، تشنج، کاهش رشد و ناهنجاری‌های قلبی است. در میان زنانی که رژیم غذایی بدون محدودیت دارند، خطر تولد فرزند مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی ممکن است از ۹۰ درصد نیز بگذرد، میکروسفالی در بیشتر از ۷۰ درصد موارد و تا ۱/۳ کودکان دچار نقایص قلبی هستند (Lenke, ۱۹۸۰)، در مطالعه مشترک فنیل‌کتونوری مادری^۱، ۵۷۲ بارداری در بیش از ۱۸ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. یافته‌های حاصله نشانگر آن بودند که حفظ سطح سرمی فنیل‌آلانین در محدوده ۲ تا ۶ mg/dL خطر بروز ناهنجاری‌های جنینی را به‌نحو قابل توجهی کاهش می‌دهد و نمره IQ بچگی در محدوده طبیعی است (Koch, ۲۰۰۳; Platt, ۲۰۰۰). مشاوره پیش از بارداری و مشاوره با پرسنل مراکز باتجربه PKU توصیه می‌شود.

هم‌خونی (Consanguinity)

دو فرد در صورتی هم‌خون در نظر گرفته می‌شوند که حداقل یک جد مشترک داشته باشند. گرچه در کشورهای غربی شایع نیست ولی بیشتر از یک بلیون نفر در کشورهای زندگی می‌کنند که ۲۰ تا ۵۰ درصد ازدواج‌ها هم‌خون هستند (۲۰۱۴, Romeo). در ژنتیک پزشکی، پیوندی هم‌خون است که بین عموزاده، خاله‌زاده، دایی‌زاده، عمه‌زاده درجه دوم یا خویشاوندی نزدیک‌تر صورت گیرد. خویشاوندان درجه اول در ۱/۴ خویشاوندان درجه دوم در ۱/۴ و خویشاوندان درجه سوم (عموزاده‌ها، عمه‌زاده‌ها، خاله‌زاده‌ها و دایی‌زاده‌ها) در ۱/۸ از زن‌ها با یکدیگر مشترک هستند. با توجه به خطر بالقوه وجود ژن‌های زیانبار مشترک، در ازدواج‌های فامیلی خطر تولد کودکانی مبتلا به بیماری‌های اتوزومی مغلوب نادر و یا چند عاملی، بالاتر است. در سری مطالعات جمعیتی، عموزاده، عمه‌زاده، خاله‌زاده و دایی‌زاده‌های درجه اول دو برابر احتمال ناهنجاری مادرزادی

1- Maternal Phenylketonuria Collaborative Study

2- Lyonization

میتوکندری‌ها فقط از مادر به ارث می‌رسند. بنابراین، علی‌رغم اینکه هر دو جنس ملگر و مؤنث، تحت تأثیر اختلالات میتوکندریایی قرار می‌گیرند، اما انتقال تنها از طریق مادر است. زمانی که یک سلول همانندسازی^۱ می‌کند DNA میتوکندریایی در یونگی به نام تفکیک حین همانندسازی، به صورت تصادفی بین سلول‌های نسل بعد تقسیم می‌شود. یک از عواقب تقسیم حین همانندسازی این است که هر جهش میتوکندریایی با انتقال تصادفی به سلول‌های نسل بعد، تکثیر می‌شود. به دلیل اینکه چندین نسخه از DNA میتوکندریایی در هر سلول وجود دارد، یک میتوکندری ممکن است فقط حاوی DNA طبیعی یا غیر طبیعی باشد (*homoplasmy*) و یا ممکن است حاوی هر دو نسخه طبیعی و جهش‌یافته DNA باشد (*heteroplasmy*). اگر یک اووسیت هتروپلاسمیک بارور شود، نسبت DNAهای جهش‌یافته، ممکن است احتمال بروز بیماری میتوکندریایی در فرد را تحت تأثیر قرار دهد. پیش‌بینی احتمال وقوع هتروپلاسمی در میان فرزندان ممکن نیست و همین امر مشاوره ژنتیک را با چالش روبرو ساخته است.

تا سال ۲۰۱۶، ۲۳ بیماری با وضعیت میتوکندریایی با اساس مولکولی شناخته شده در پایگاه OMIM شرح داده شده‌اند (Johns Hopkins University ۲۰۱۷). نمونه‌هایی از آنها عبارتند از: اپی‌لپسی میوکلونیک همراه با فیبرهای قرمز ناهموار^۲ (MERRF)، اتروپی چشمی لبر^۳، سندرم لیگ^۴، سندرم گرنر - سایر^۵، اشکال متعدد میوپاتی و کاردیومیوپاتی میتوکندریایی، استعداد مسمومیت با کلرامفنیکل.

■ بسط توالی‌های تکراری سه‌تایی

DNA-پیش‌بینی (anticipation)

قانون اول مندل بیان می‌کند که زن‌ها بدون تغییر از والدین به فرزندان انتقال می‌یابند. بجز در مورد وقوع جهش‌های جدید این قانون هنوز هم در مورد بسیاری از زن‌ها و صفات صحیح است. هر چند، برخی زن‌ها ناپایدار هستند و اندازه و در نتیجه

دارند و نسبت مشابهی از زنان ناقل هموفیلی A، کمتر از ۲۰ درصد فاکتور IX دارند. در هر کدام از انواع هموفیلی، خطر خونریزی هنگام وضع حمل در زنان ناقل افزایش می‌یابد (Plug، ۲۰۰۶). در حقیقت، حتی در سطوح بالاتر، ناقلین در معرض افزایش احتمال عوارض خونریزی قرار دارند (۲۰۱۲، Olsson). به طور مشابه، به دلیل اینکه زنان ناقل دیستروپی عضلانی دوشن یا بکر با خطر بیشتری برای ابتلا به کاردیومیوپاتی مواجه هستند، ارزیابی دورهای برای تشخیص اختلال در عملکرد قلب و اختلالات عصبی - عضلانی توصیه می‌شود (آکادمی طب اطفال آمریکا، ۲۰۰۸).

بیماری‌های غالب وابسته به X عمدتاً زنان را مبتلا می‌کنند، زیرا این بیماری‌ها در مردان کشنده هستند. دو نمونه از این بیماری‌ها، راشی‌تسم مقاوم به ویتامین D و بیماری ریزش پیگمان (*incontinentia pigmenti*) می‌باشند. یک استثنا، سندرم X شکننده است که در ادامه توضیح داده خواهد شد.

شیوع اختلالات کروموزومی وابسته به Y، کم است. این کروموزوم شامل زن‌هایی است که برای تعیین جنسیت و برخی عملکردهای سلولی مربوط به اسپرماتوژنز و تکامل استخوانی ضروری هستند. حذف زن‌های موجود بر روی بازوی بلند کروموزوم Y، موجب نقایص شدید اسپرماتوژنز می‌شود، در حالی که زن‌های موجود بر روی نوک بازوی کوتاه برای جفت‌شدن کروموزوم‌ها در طی میوز و همچنین برای باروری حیاتی هستند.

■ وراثت میتوکندریایی

هر سلول انسانی دارای صدها میتوکندری است که هر یک ژنوم و سیستم تکثیری مربوط به خود را دارند. اووسیت انسان حاوی حدود ۱۰۰ هزار میتوکندری است، در حالی که اسپرم تنها ۱۰۰ میتوکندری دارد که آنها نیز پس از لقاح از بین می‌روند. هر میتوکندری، حاوی کپی‌های متعددی از یک مولکول DNA حلقوی با ۱۶/۵ کیلوباز بوده، و حاوی ۳۷ ژن است. DNA میتوکندریایی حاوی رمز پپتیدهای لازم برای فسفریلاسیون اکسیداتیو و همچنین RNAهای ریبوزومی و ناقل است.

1- Replicative segregation

2- Myoclonic epilepsy with ragged red fibers

3- Leber optic Atrophy

4- Leigh syndrome

5- Kearns- Sayre Syndrome

به طور متوسط بین ۳۵ تا ۴۵ است (Nelson, ۱۹۹۵). افراد مبتلا ممکن است مشکلاتی در زبان و تکلم و اختلال نفس توجه-بیش فعالی داشته باشند. سندرم X شکننده، شایع ترین علت شناخته شده اوتیسم یا رفتار «شبه اوتیسم» است. ناهنجاری های فنوتیپی ناشی از این سندرم، با افزایش سن بارزتر می شوند و عبارت اند از: صورت باریک با فک بزرگ، گوش های برجسته، ناهنجاری های بافت همبند، و بیضه های بزرگ (macroorchidism) در مردان بالغ. از نظر بالینی ۴ گروه توصیف شده اند (ACOG, ۲۰۱۷a):

۱. جهش کامل - بیش از ۲۰۰ تکرار
۲. پیش جهش - ۵۵ تا ۲۰۰ تکرار
۳. بینابینی - ۴۵ تا ۵۴ تکرار
۴. غیر مبتلا - کمتر از ۴۵ تکرار

جهش کامل در تمام مردان و بسیاری از زنان بیان می شود (نفوا می کند). در صورت وجود یک جهش کامل، مردان نوعاً دچار ناهنجاری های شناختی و رفتاری چشمگیر و دارای خصوصیات فنوتیپی هستند. با این حال غیر فعال شدن تصادفی کروموزوم X در زنان، منجر به گوناگونی در بیان شده و شدت ناتوانی بسیار کمتر خواهد بود. در موارد استثنای نادر، والد مبدأ گسترش تکراری که به جهش کامل منجر می شود، مادر است (Monaghan, ۲۰۱۳).

ارزیابی و مشاوره افرادی که دچار پیش جهش (premutation) هستند، بسیار پیچیده تر است. زن مبتلا به پیش جهش X شکننده، در خطر تولد فرزند مبتلا به جهش کامل است. احتمال افزایش تکرارها و تبدیل شدن به یک جهش کامل و خطرناک در فرزندان، به تعداد فعلی تکرارها در مادر بستگی دارد. اگر تعداد تکرارهای CGG در مادر، کمتر از ۷۰ باشد، خطر ابتلا به جهش کامل در فرزند ۵ درصد و یا کمتر است؛ اما اگر تعداد آن بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ باشد، خطر ابتلا به بیش از ۹۵ درصد افزایش می یابد (Nolin, ۲۰۰۳). گسترش تکرارها

جدول ۱۳-۴. برخی بیماری های ناشی از بسط توالی های تکراری سه تایی DNA
آتروفی پالیدولوسین دنتاتوروبرال ^۱
سندرم X شکننده
آتاکسی فریدریش
بیماری هانتینگتون
آتروفی عضلانی بولبار و نخاعی
دیستروفی های میوتونیک
آتاکسی های نخاعی - مخچه ای

عملکرد آنها ممکن است با انتقال از والد به کودک تغییر یابد. این وضعیت در اصطلاح بالینی، پیش بینی (anticipation) خوانده می شود. وضعیت مزبور پدیده ای است که به نظر می رسد طی نسل های متعادی، علائم بیماری شدیدتر شده و بیماری در سنین پایین تر ظاهر می کند. نمونه هایی از برخی بیماری های مربوط به بسط توالی های تکراری سه گانه (سه نوکلئوتیدی) DNA، در جدول ۱۳-۴ نشان داده شده اند.

سندرم X شکننده

این سندرم شایع ترین شکل عقب ماندگی ذهنی ارثی است. و در حدود یک نفر از هر ۳۶۰۰ مرد و یک نفر از هر ۴۰۰۰ تا ۶۰۰۰ زن را تحت تأثیر قرار می دهد (ACOG, ۲۰۱۷a). سندرم X شکننده به دنبال بسط یک قطعه تکراری سه نوکلئوتیدی [CGG (سیتوزین - گوانین - گوانین)] در کروموزوم Xq۲۷.۳ بروز می نماید. در صورتی که تعداد تکرارها به یک آستانه بحرانی برسد، ژن عقب ماندگی ذهنی X شکننده - ۱ (FMR1)، متیله می شود. متیلاسیون، ژن را غیر فعال کرده و بیان پروتئین FMR1 را متوقف می کند. این پروتئین در سلول های عصبی به وفور وجود دارد و برای رشد و تکامل شناختی طبیعی ضروری است.

اگرچه توارث این سندرم، وابسته به X است، هم جنسیت افراد مبتلا و هم تعداد تکرارهای توالی CGG، در تعیین ابتلا یا عدم ابتلای فرد و همچنین تعیین شدت بیماری، دخیل است. به طور کلی، ناتوانی ذهنی در جنس مذکر شدیدتر است و IQ

تغییر داده باشد. اساساً نقش پذیری ممکن است در نسل‌های متبادی وارونه شود. دلیل این امر این است که جنس مؤنث، پس از دریافت ژن تحت تأثیر نقش‌پذیری از پدر، آن را از طریق اووسیت‌ها و با الگوی نقش‌پذیری مادری (و نه پدری) به نسل بعد منتقل می‌کنند (این موضوع در مورد جنس مذکر نیز صادق است).

برخی بیماری‌ها که به دنبال این پدیده بروز می‌نمایند، در جدول ۵-۱۳ نشان داده شده‌اند. یک مثال ارزشمند، شامل دو بیماری بسیار مختلف است که یک ناحیه از DNA را درگیر می‌کنند.

۱ - سندرم پرادر - ویلی^۱ که با چاقی، پرخوری، قد کوتاه، دست‌ها، پاها و اندام تناسلی خارجی کوچک و عقب‌ماندگی خفیف ذهنی مشخص می‌شود. در ۷۰ درصد از موارد، سندرم پرادر - ویلی به دنبال حذف کوچک یا از هم گسیختگی ناحیه q۱۳-q۱۱.۲ پدری بروز می‌نماید. بقیه موارد به دنبال دیزومی تک والدی مادری یا نقش‌پذیری ژنی مادری (همراه با عدم فعالیت ژن‌های پدری) ایجاد می‌شوند.

۲ - در مقابل سندرم آنگلن^۲ است، که با قد و وزن طبیعی، عقب‌ماندگی ذهنی شدید، فقدان قدرت تکلم، اختلال تشنجی، آتاکسی و حرکات پرشی بازوها، و حملات خنده بی‌موقع مشخص می‌شود. در حدود ۷۰ درصد از موارد، سندرم انگلن به دنبال حذف یا از هم گسیختگی ناحیه q۱۳-q۱۱.۲ مادری بروز می‌نماید. در ۲ درصد از موارد، سندرم به دنبال دیزومی تک والدی پدری و در ۲ تا ۳ درصد از موارد، در پی نقش‌پذیری ژنی (همراه با عدم فعالیت ژن‌های مادری) بروز می‌نماید.

تعدادی از موارد دیگر نقش‌پذیری نیز وجود دارند که در رشته‌ی مامایی، حائز اهمیت هستند. مول هیداتیفورم کامل ناشی از مواد کروموزومی دیپلوئید به ارث رسیده از پدر بوده و با رشد بیش از حد جفت، بدون وجود جنین، مشخص می‌شود

در مرد ناقل پیش‌جهش بسیار غیرمحمتمل است، اما تمام دختران این مرد ناقل این پیش‌جهش خواهند بود. در میان زنانی که هیچ عامل خطر سازی ندارند، در حدود ۱ مورد از هر ۲۵۰ نفر، ناقل یک پیش‌جهش X شکننده است؛ و در زنانی که سابقه خانوادگی عقب‌ماندگی ذهنی دارند، خطر ناقل بودن ۱ نفر از هر ۹۰ نفر خواهد بود (Cronister, ۲۰۰۸). ناقلین پیش‌جهش ممکن است در سلامتی خودشان نیز با پیامدهای قابل توجهی مواجه باشند. مردان دچار پیش‌جهش در خطر بیشتری برای ابتلا به سندرم ترمور آتاکسی وابسته به X شکننده (FXTAS) هستند. این سندرم با کاهش حافظه، نقص عملکرد اجرایی، اضطراب و دمانس تشخیص داده می‌شود (Monaghan, ۲۰۱۳). احتمال FXTAS در زنان کمتر است، با این حال خطر نارسایی اولیه تخمدان ناشی از X شکننده، در آنها ۲۰ درصد است.

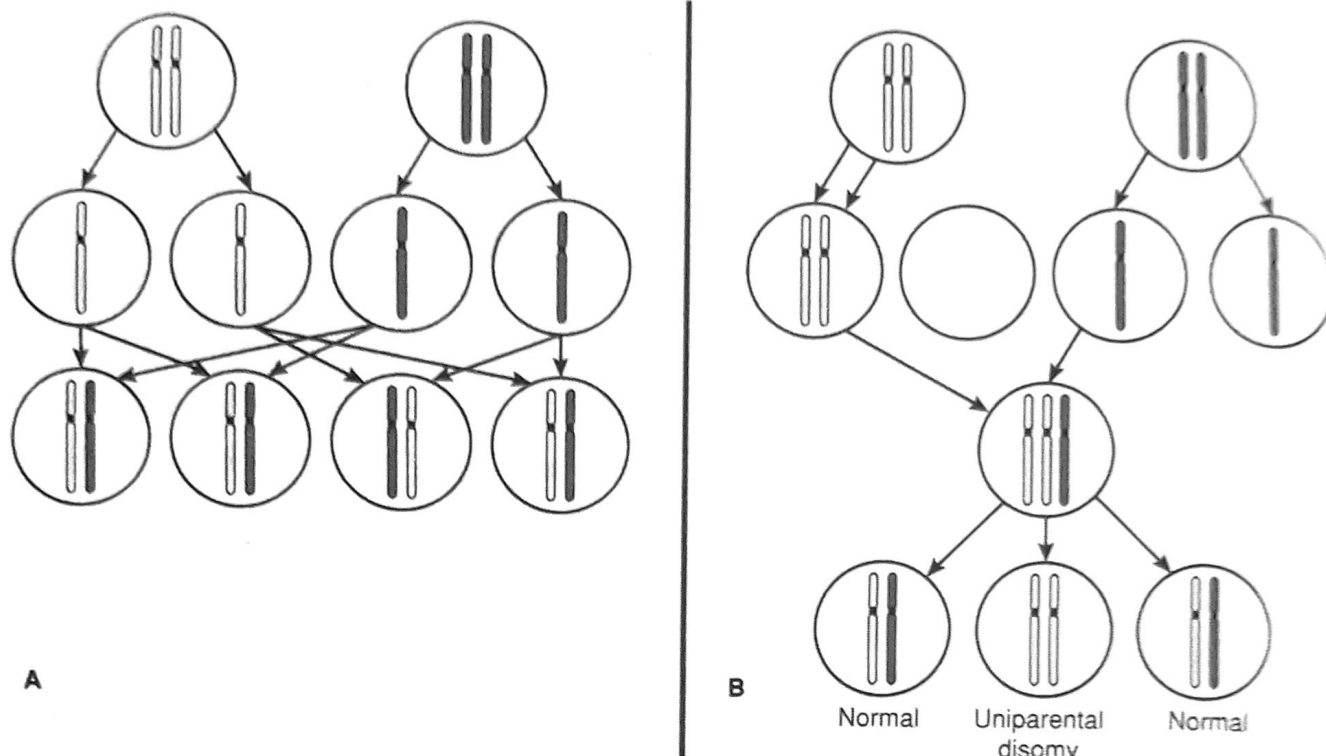
کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷a) و (۲۰۱۶c)، بررسی زنانی که سابقه خانوادگی سندرم X شکننده دارند، افراد مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی بدون دلیل مشخص، تأخیر تکاملی، یا اوتیسم؛ و زنان مبتلا به نارسایی اولیه تخمدان را توصیه می‌کند. تشخیص پره‌ناتال از طریق آمیوسنتز یا CVS ممکن است. از نمونه‌های به دست آمده در هریک از روش‌های ذکر شده، می‌توان برای تعیین دقیق تعداد تکرارهای CGG استفاده کرد؛ اگرچه ممکن است CVS، قادر به تعیین دقیق وضعیت متیلاسیون ژن *FMRI* نباشد.

■ نقش‌پذیری (Imprinting)

یک ژن ممکن است بسته به اینکه از مادر به ارث رسد یا از پدر، در وضعیت توقف رونویسی باشد (در این وضعیت، ژن به ارث می‌رسد اما بیان نمی‌شود). فنوتیپ فرد با توجه به اینکه کدام یک از والدین منشأ ژن باشند، متفاوت خواهد بود. نقش‌پذیری از طریق کنترل اپی‌ژنتیک بر بیان ژن‌ها اثر می‌گذارد؛ کنترل اپی‌ژنتیک به معنای تنظیم فعالیت ژن، از طریق دستکاری ساختار ژنتیکی بدون تغییر در توالی نوکلئوتیدها است. برای مثال، افزودن گروه متیل ممکن است با تغییر در بیان ژن، فنوتیپ را تغییر دهد، بدون اینکه ژنوتیپ را

1- Prader-Willi syndrome

2- Angelman syndrome



تصویر ۹-۱۳. مکانیسم دیزومی تک والدی ناشی از «نجات» تریزومیک. A. در میوز طبیعی، هر یک از اعضای یک جفت کروموزوم هومولوگ از یک والد به ارث می‌رسد. B. اگر به دنبال عدم جداسازی یک جنین تریزومیک حاصل شود، گاه یکی از کروموزوم‌های هومولوگ از دست می‌رود. در یک سوم از موارد، از دست رفتن یک کروموزوم هومولوگ باعث دیزومی تک والدی می‌گردد.

جدول ۵-۱۳. برخی از بیماری‌هایی که ناشی از نقش‌پذیری

(imprinting) هستند

بیماری	ناحیه	والد منشأ
بیماری کروموزومی		
انگلن	۱۵q۱۱.۲-q۱۳	مادر
بکویت - ویدمن	۱۱p۱۵.۵	پدر
میوکلونوس - دیستونی	۷q۲۱	مادر
پرادر - ویلی	۱۵q۱۱.۲-q۱۳	پدر
هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب	۲۰q۱۳.۲	متغیر
سندرم راسل - سیلور	۷p۱۱.۲	مادر

(افصل ۲۰). در مقابل، تراتوم تخمدانی ناشی از مواد کروموزومی دیپلوئید با منشأ مادری است و به صورت رشد بافت‌های مختلف جنینی بدون وجود جفت خود را نشان می‌دهد (Porter, ۱۹۹۳).

■ دیزومی تک والدی

این حالت زمانی روی می‌دهد که هر دو عضو یک جفت کروموزوم، از یک والد به ارث رسیده باشند. دیزومی تک والدی در اغلب موارد، با پیامدهای بالینی همراه نیست. گرچه هر دو نسخه از یک والد به ارث می‌رسند ولی یکسان نیستند. با این حال، اگر کروموزوم‌های ۶، ۷، ۱۱، ۱۴ یا ۱۵ درگیر باشند، خطر ابتلا به ناهنجاری‌های ناشی از ژن‌هایی که با توجه به والد منشأ، بیان متفاوتی دارند، در فرزندان بیشتر است (Shaffer, ۲۰۰۱). هرچند مکانیسم‌های ژنتیکی بیشتر می‌توانند باعث

جدول ۶-۱۳. خصوصیات بیماری‌های چند عاملی
ژنتیک در ایجاد بیماری دخالت دارد
عدم وجود الگوی توارث مندلی
عدم وجود شواهدی دال بر اختلال تک ژنی
فاکتورهای غیر ژنتیک نیز در ایجاد بیماری دخالت دارند:
عدم نفوذ (penetrance) علی‌رغم وجود ژنوتیپ مساعد
دوقلوهای منوزیگوت ممکن است مانند یکدیگر نباشند
ممکن است بیماری در خانواده تجمع یابد:
احتمال وجود آل‌های زمینه‌ساز بیماری در خویشاوندان بالاتر است
تظاهر بیماری در خویشاوندان نزدیک‌تر، بیشتر است:
تظاهر بیماری در خویشاوندان دورتر، کمتر است: خویشاوندان دورتر، آل‌های زمینه‌ساز کمتری دارند.
شباهت تظاهرات بیماری در دوقلوهای منوزیگوت، بیشتر از دوقلوهای دی‌زیگوت است.

دیزومی تک والدی شوند، اما شایع‌ترین مکانیسم، نجات تریزومیک^۱ است که در تصویر ۹-۱۳ نشان داده شده است. پس از آنکه به دنبال عدم جداسدن (non disjunction) یک جنین تریزومیک حاصل شد، یکی از سه کروموزوم هومولوگ گاه از دست می‌رود. این پدیده تقریباً در یک سوم از موارد، باعث دیزومی تک والدی کروموزوم مزبور می‌گردد.

ایزودیزومی وضعیت منحصر به فردی است که در آن فرد دو نسخه یکسان از یک کروموزوم موجود در یک جفت را از یک والد به ارث می‌برد. برخی از موارد فیروز کیستیک، که در آنها تنها یک والد ناقل بیماری است ولی جنین دو نسخه از همان کروموزوم غیر طبیعی را از والد ناقل به ارث می‌برد، ناشی از همین پدیده است (Spence, ۱۹۸۸; Spotila, ۱۹۹۲). این مکانیسم در رشد غیر طبیعی ناشی از موزائیسیم جفتی نیز دخالت دارد.

■ وراثت چندعاملی

صفات یا بیماری‌ها زمانی دارای توارث چندعاملی در نظر گرفته می‌شوند، که ترکیبی از ژن‌ها و عوامل محیطی در تعیین آنها دخیل باشند (جدول ۶-۱۳). صفات چندژنی، حاصل ترکیبی از تأثیرات بیش از یک ژن هستند. بیشتر وضعیت‌های مادرزادی و اکتسابی، همانند صفات شایع، وراثت چندعاملی دارند. ناهنجاری‌هایی همچون شکاف‌ها و نقایص لوله عصبی، بیماری‌هایی مثل دیابت و خصوصیات یا صفاتی مثل اندازه سر یا قامت، نمونه‌هایی با توارث چندعاملی هستند. ناهنجاری‌هایی که این نحوه از وراثت را نشان می‌دهند، تمایل به عود در خانواده‌ها دارند، ولی نه مطابق با الگوی وراثت مندلی. اگر زوجی، فرزندی مبتلا به یک نقص مادرزادی با وراثت چندعاملی داشته باشند، عملاً خطر تولد فرزند مبتلای دیگر ۳ تا ۵ درصد است. هرچه خویشاوندی دورتر باشد، این خطر نیز به طور تصاعدی کاهش می‌یابد.

صفات چندعاملی که در جمعیت توزیع طبیعی دارند، صفات پیوسته‌متغیر (continuously variable) نامیده می‌شوند. اختلاف بیش از دو انحراف معیار بالاتر یا پایین‌تر از متوسط جامعه، غیر طبیعی تلقی می‌شود. شدت صفات پیوسته

متغیر، در فرزندان افراد مبتلا به دلیل اصل آماری بازگشت به میانگین، تمایل به کاهش دارد.

صفات آستانه‌ای

برخی از صفات چند عاملی تا زمانی که استعداد به ناهنجاری از یک محدوده مشخص تجاوز نکند، پدیدار نمی‌شوند. عوامل ژنتیکی یا محیطی زمینه‌ساز گرایش یا استعداد به یک صفت، خود نیز در جمعیت توزیع نرمالی دارند و تنها افرادی که در دو انتهای این طیف قرار دارند، از حد آستانه گذشته و این صفت یا نقص را نشان می‌دهند. بنابراین، اختلال فنوتیپی یک پدیده همه یا هیچ است. لب و کام شکاف‌دار و تنگی پیلور، نمونه‌هایی از صفات آستانه‌ای هستند.

شیوع برخی از صفات آستانه‌ای در یک جنس بیش از جنس دیگر است. اگر فردی متعلق به جنسیتی که شیوع در آن کمتر است، دچار این نقص یا ویژگی باشد، خطر عود در فرزندان بیشتر خواهد بود (تصویر ۱۰-۱۳). مثالی از این مورد، تنگی پیلور است، که در حدود ۴ برابر در مردان شایع‌تر از زنان است (Krogh, ۲۰۱۲). اگر زنی به تنگی پیلور مبتلا شود،

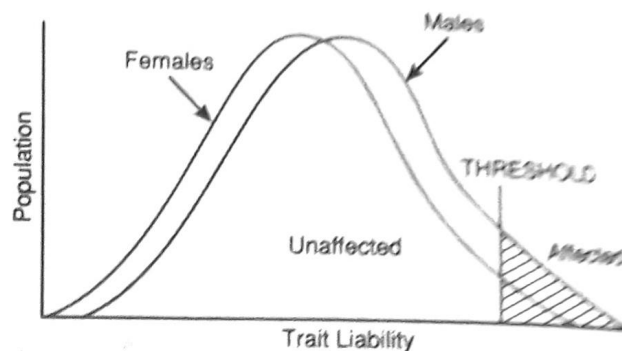
(Weismann, ۲۰۰۷).

در صورتی که مادر مبتلا به ناهنجاری قلبی باشد، خطر تولد فرزند مبتلا به ناهنجاری‌های قلبی، در حدود ۵ تا ۶٪ و در صورتی که پدر مبتلا باشد، ۲ تا ۳٪ می‌باشد (Burn, ۱۹۹۸). خطر عود برخی از ضایعات مربوط به سمت چپ، شامل سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک، کوآرکتاسیون آئورت و دریچهٔ آئورت دولتی، ممکن است به ۴ تا ۶ برابر افزایش یابد (Lin, ۱۹۸۸؛ Lupton, ۲۰۰۲؛ Nora, ۱۹۸۸). خطر عود برخی از مالفورماسیون‌های قلبی در جدول ۴-۴۹ فهرست شده‌اند.

نقایص لوله عصبی

نقایص لوله عصبی (NTDs)، مثال‌هایی کلاسیک از توارث چند عاملی به شمار می‌روند. بروز آنها ممکن است تحت تأثیر هیپرترمی، هیپرگلیسمی، مواجهه با مواد تراتوژن، سابقه خانوادگی، منشأ نژادی، جنسیت جنین، و ژن‌های مختلف قرار گیرد. برخی از عوامل خطر ساز، بیشتر سبب بروز NTD در برخی مناطق خاص می‌شوند. هیپرترمی با خطر انانسفالی همراه است؛ دیابت پیش از بارداری، سبب نقایص جمجمه‌ای و سینه‌ای-گردنی می‌شود؛ و مواجهه با اسید والپروئیک، موجب بروز نقایص کمری - خاجی می‌شود (Becerra, ۱۹۹۰؛ Hunter, ۱۹۸۴؛ Lindhout, ۱۹۹۲). خصوصیات سونوگرافیک DTDs، در فصول ۱۰ مورد بحث قرار گرفته است و پیشگیری از آنها با تجویز اسید فولیک در فصل ۹ و درمان جنینی میلمننگوسل در فصل ۱۶ توضیح داده شده است.

بیش از ۵۰ سال قبل Hibbard و Smithells (۱۹۶۵) بیان کردند که متابولیسم غیرطبیعی فولات عامل بسیاری از نقایص لوله عصبی می‌باشد. در زنی که یک فرزند مبتلا دارد، خطر ۳ تا ۵ درصدی عود، با مصرف روزانه ۴mg مکمل فولیک اسید پیش از بارداری، حداقل ۷۰ درصد (و گاهی تا ۸۵-۹۰ درصد) کاهش می‌یابد (Grosse, ۲۰۰۷؛ MRC Vitamin Study Research Group, ۱۹۹۱). با این حال، بیشتر موارد NTD در زمینهٔ کمبود اسید فولیک مادر رخ نمی‌دهد؛ و مشخص شده است که در NTDهای مرتبط با فولات، روابط متقابل ژن-تغذیه بسیار پیچیده هستند. عوامل مختلفی ممکن است



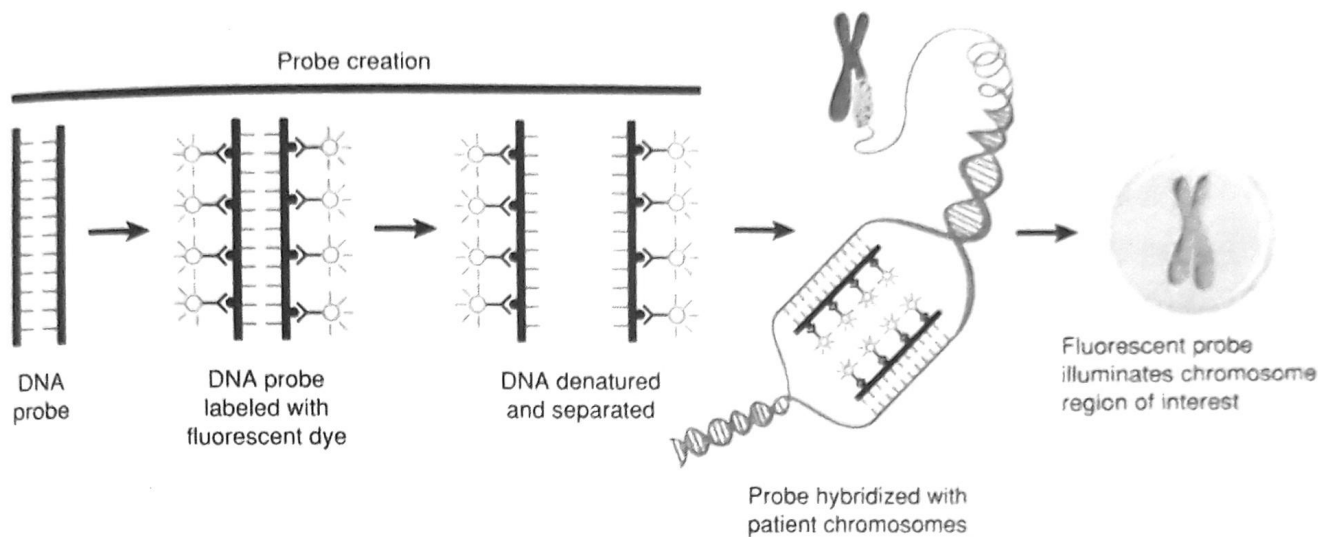
نمودار ۱۰-۱۳. نمونه‌ای شماتیک از یک صفت آستانه‌ای مانند تنگی پیلور، که در مردان شایع‌تر است. توزیع صفت در هر دو جنس طبیعی است، اما در یک آستانه خاص، مردان بیش از زنان به بیماری مبتلا می‌شوند.

احتمالاً عوامل ژنتیکی مستعد کننده، بیش از آنچه برای بروز این نقص در مردان لازم است، به او به ارث رسیده است؛ خطر عود در خواهران و برادران وی یا فرزندان بیش از ۳ تا ۵٪ مورد انتظار است. برادران وی یا پسرانش در معرض بیشترین خطر قرار دارند، زیرا نه تنها تعداد ژن‌های مستعدکننده در آنها بیش از حالت معمول است، بلکه متعلق به جنس مستعدتر نیز می‌باشند.

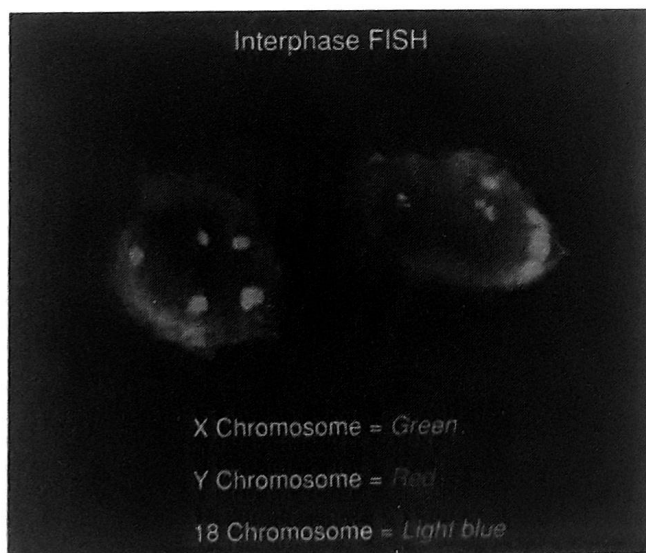
خطر عود صفات آستانه‌ای، در صورتی که نقص روی داده شدید باشد، افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، خطر عود پس از تولد کودکی با شکاف کام و لب دوطرفه ۸٪ است که این میزان در کودک مبتلا به شکاف لب یک طرفه بدون شکاف کام، تنها ۴٪ می‌باشد.

نقایص قلبی

ناهنجاری‌های ساختاری قلب، شایع‌ترین نقایص مادرزادی هستند، و میزان بروز آنها حدود ۸ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد می‌باشد. بیش از ۱۰۰ ژن شناخته شده‌اند که به نظر می‌رسد در مورفوزن قلبی - عروقی دخالت دارند؛ برخی از این موارد شامل ژن‌های هدایت کننده تولید پروتئین‌های مختلف، گیرنده‌های پروتئینی و عوامل رونویسی می‌باشند (Olson, ۲۰۰۶؛



تصویر ۱۳-۱۱. مراحل هیبریدسازی درجای فلورسانس (FISH)



تصویر ۱۳-۱۲. هیبریدسازی درجای فلورسانس (FISH) در مرحله اینترفاز با استفاده از پروب‌های α -satellite مربوط به کروموزوم‌های ۱۸، X و Y. در اینجا، وجود سه سیگنال آبی کمرنگ، دو سیگنال سبز و عدم وجود سیگنال قرمز نشان دهنده آن است که این جنین، مؤنث بوده و مبتلا به تریزومی ۱۸ است.

خطر ابتلا به NTD را تحت تأثیر قرار دهد؛ از جمله این عوامل عبارت اند از: گوناگونی ژنتیکی در انتقال یا انباشت فولات؛ کاهش استفاده از فولات، از طریق کمبود ثانویه موادی مثل ویتامین B₁₂ یا کمبود کولین؛ و گوناگونی ژنتیکی در فعالیت آنزیم‌های متابولیک وابسته به فولات (Beaudin, ۲۰۰۹).

آزمایشات ژنتیکی

تمام خانم‌های باردار باید از نظر آنپلوئیدی غربالگری شوند و تشخیص ژنتیک پره‌ناتال برای آنها انجام شود (۲۰۱۶b، ACOG). غربالگری آنپلوئیدی به روش غربالگری براساس آنالیت سرمی و یا با غربالگری براساس DNA که DNA خارج سلولی نام دارد و در گردش خون مادر یافت می‌شود، انجام می‌شوند. غربالگری ژنتیکی پره‌ناتال والدین نیز به تشخیص وضعیت ناقلی در افراد در معرض خطر کمک می‌کند (فصل ۱۴). شایع ترین آزمایش‌های ژنتیک پره‌ناتال، بررسی سیتوژنتیک، هیبریدسازی درجا به کمک فلورسانس (FISH) و آنالیز ریزآرایه کروموزومی (CMA) هستند. همه این آزمایشات بر روی مایع آمنیوتیک یا پرزهای کوریونیک انجام می‌شوند. در موارد خاصی، کل ژنوم یا کل توالی ژنوم باید بررسی شود اما در بررسی‌های روتین معمولاً توصیه نمی‌شود. برای تشخیص یک بیماری خاص که اساس ژنتیکی آن مشخص است،

■ هیبریدسازی درجا به کمک فلورسانس (FISH)

این روش، راهی سریع جهت تعیین تغییرات تعدادی کروموزوم‌های خاص و تأیید وجود یا فقدان یک ژن خاص یا توالی خاصی از DNA به شمار می‌رود. تکنیک FISH خصوصاً جهت تشخیص سریع ناهنجاری کروموزومی خاصی همچنین برای تأیید موارد مشکوک سندرم‌های حذف کوچک یا دو برابرشدگی، (مثل حذف کوچک ۲۲q۱۱.۲ که قبلاً توضیح داده شد) ارزشمند است. به دلیل زمان گردش ۱ تا ۲ روزه‌اش، FISH اغلب در مواردی استفاده می‌شود که یافته‌ها بر مدیریت بارداری تأثیر بگذارد. برای انجام تکنیک FISH، سلول‌ها بر روی یک لام شیشه‌ای ثابت شده و کروموزوم‌های نشان‌دار شده با فلورسانس یا پروب‌های ژنی، با کروموزوم‌های ثابت شده هیبرید می‌شوند (این تکنیک در تصاویر ۱۱-۱۳ و ۱۲-۱۳ نشان داده شده است). هر پروب یک توالی از DNA است که مکمل یک ناحیه منحصر به فرد از کروموزوم یا ژن مورد بررسی می‌باشد. در صورتی که توالی مورد نظر DNA وجود داشته باشد، هیبرید شدن به صورت یک علامت روشن قابل مشاهده در زیر میکروسکوپ دیده می‌شود. تعداد این علامت‌ها، نشان‌دهنده تعداد کروموزوم‌ها یا ژن‌های مورد نظر در سلول مورد بررسی است. نتایج به دست آمده مختص پروب به کار رفته است؛ بنابراین FISH در مورد کل مجموعه‌ی کروموزومی اطلاعات نمی‌دهد و صرفاً قسمت مورد نظر از کروموزوم یا ژن مورد نظر را بررسی می‌کند.

شایع‌ترین کاربرد تکنیک FISH در دورهٔ پره‌ناتال، بررسی کروموزوم‌های اینترفازی با استفاده از یک سری توالی‌های اختصاصی برای کروموزوم‌های ۲۱، ۱۸، ۱۳، X و Y می‌باشد. در تصویر ۱۲-۱۳، نمونه‌ای از FISH اینترفازی نشان داده شده است که با استفاده از پروب‌های α -satellite مربوط به کروموزوم‌های ۱۸، X و Y و به منظور تأیید تریزومی ۱۸ صورت گرفته است در بررسی بیش از ۴۵۰۰۰ مورد، در ۹۹/۸ درصد، نتیجهٔ تکنیک FISH و کاریوتایپ سیتوژنتیک استاندارد، با هم هماهنگ بودند (Tepperberg, ۲۰۰۱). ACOG (۲۰۱۶b) توصیه می‌کند که تصمیم‌گیری بالینی براساس FISH، اطلاعات بالینی را با تشخیص مشکوک مرتبط کند. مثلاً نتیجه غیرطبیعی آزمایش غربالگری آنالوئیدی یا یافته‌های سونوگرافی با تست تشخیصی تأییدی مثل کاریوتیپ

معمولاً آزمایش‌های مبتنی بر DNA و نوعاً واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) به منظور تکثیر توالی DNA انجام می‌شود.

■ بررسی سیتوژنتیک

بررسی کاریوتیپ معمولاً برای تعیین ناهنجاری‌های کروموزومی انجام می‌شود. هر بافتی که دارای سلول‌های در حال تقسیم است و یا می‌توان سلول‌های آن را جهت انجام تقسیم تحریک کرد، برای بررسی سیتوژنتیک مناسب است. انجام کاریوتیپ ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها (آنالوئیدی) را مشخص می‌کند. همچنین بازآرایی ساختمانی متعادل یا نامتعادل حداقل ۵ تا ۱۰ بار بزرگ از نظر اندازه را شناسایی می‌کند. بررسی کاریوتیپ دقت تشخیص بالغ بر ۹۹ درصد دارد. سلول‌های در حال تقسیم در مرحله متافاز متوقف شده و کروموزوم‌ها رنگ‌آمیزی می‌شوند تا نوارهای تیره و روشن آشکار شوند. شایع‌ترین تکنیک مورد استفاده، رنگ‌آمیزی گیمسا است که حاصل آن، نوارهای G می‌باشد (تصویر ۳-۱۳). الگوی نواربندی منحصر به فرد هر کروموزوم، شناسایی آن، و کشف هرگونه قطعه حذف شده، دو برابر شده و یا بازآرایی یافته را تسهیل می‌کند. دقت بررسی سیتوژنتیک، با افزایش تعداد نوارهای ایجاد شده بالا می‌رود. نواربندی با وضوح بالا در مرحله متافاز، به‌طور معمول حدود ۴۵۰ تا ۵۵۰ نوار قابل مشاهده در هر دسته کروموزوم هاپلوئیدی ایجاد می‌کند. نواربندی کروموزوم‌ها در مرحله پروفاز، عموماً موجب به دست آمدن ۸۵۰ نوار می‌شود.

از آنجایی که تنها می‌توان از سلول‌های در حال تقسیم استفاده کرد، سرعت به دست آمدن نتایج بستگی به سرعت رشد سلول در محیط کشت دارد. در صورت استفاده از مایع آمنیوتیک (حاوی سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های مخاط دستگاه گوارش و آمینوسیت‌ها) نتایج ظرف ۷ تا ۱۰ روز حاصل می‌شوند. با استفاده از سلول‌های خونی جنین، نتایج اغلب ظرف ۳۶ تا ۴۸ ساعت به دست می‌آیند ولی به ندرت مورد نیاز است (فصل ۱۴). اگر فیروبلست‌های پوست جنین پس از مرگ مورد ارزیابی قرار گیرند، تحریک رشد سلول‌ها دشوارتر بوده و بررسی سیتوژنتیک ممکن است ۲ تا ۳ هفته زمان ببرد (فصل ۳۵).

یا CMA ترکیب شود.

■ بررسی ریزآرایه کروموزومی (CMA)

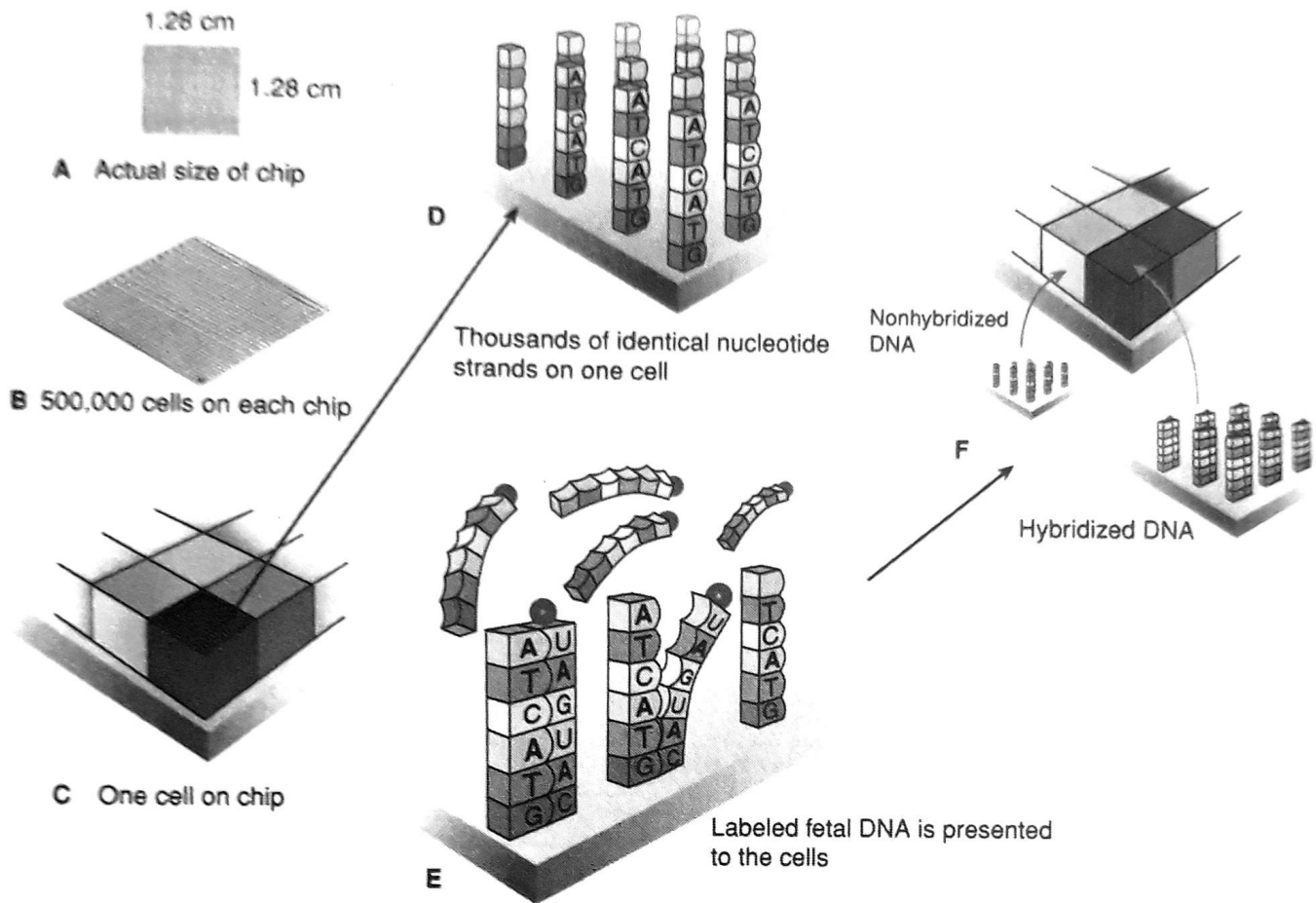
این تست ۱۰۰ برابر حساس تر از کاریوتیپ استاندارد است و حذف ها و دو برابر شدن هایی به کوچکی ۵۰ تا ۱۰۰ کیلو باز را شناسایی می کند. CMA مستقیم نتایج را در مدت ۳ تا ۵ روز مشخص می کند در صورتی که اگر کشت سلولی نیاز باشد، نتایج ۱۰ تا ۱۴ روز طول می کشد (ACOG, ۲۰۱۶b). ریزآرایه از پلت فرم هیبریدسازی ژنومیک مقایسه ای (CGH)، پلت فرم پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) یا ترکیبی از این دو استفاده می کند. پلت فرم ریزآرایه CGH، DNA نمونه تست را با نمونه شاهد طبیعی مقایسه می کند. همان طور که در تصویر ۱۳-۱۳ نشان داده شده است، پلت فرم ریزآرایه CGH مشتمل بر قطعاتی از DNA با توالی مشخص است. DNA فرد یا جنین مورد آزمایش با رنگ فلوروسنت نشانه گذاری شده و سپس در معرض قطعاتی از DNA که بر روی صفحه چسبانده شده اند، قرار می گیرد. DNA طبیعی شاهد با پروب فلوروسنت متفاوتی نشانه گذاری می شود. در نهایت، شدت سیگنال های پروب فلوروسنت به کمک یک اسکنر لیزری تعیین می شود. استفاده از آرایه های SNP نیز به همین نحو است، با این تفاوت که در این روش، DNA با واریانت هایی با استفاده از آرایه SNP، صفحه محتوی واریانت های توالی DNA شناخته شده است (پلی مورفیسم نوکلئوتید منفرد). هنگامی که DNA جنینی نشاندار شده و به صفحه هیبریده می شود، شدت پیام فلورسانت تعداد نسخه ها را نشان می دهد.

هر دو نوع پلت فرم آنالوئیدی، جابجایی نامتعادل و حذف شدن ها و دو برابر شدن ها را نشان می دهند. اخیراً هیچ نوعی از پلت فرم آرایه ای بازآرایی کروموزومی متعادل را تشخیص نمی دهد. به همین دلیل، زوج هایی که سقط های مکرر دارند باید به عنوان اولین قدم کاریوتیپ انجام دهند (۲۰۱۶، جامعه پزشکی مادر - جنین). به علاوه، آرایه های SNP قادرند تریپلوئیدی را شناسایی کرده و عدم وجود هتروزیگوسیتی را تشخیص دهند. این مورد با دیزومی تک والدی و هنگامی رخ می دهد که هر دو نسخه کروموزوم از یک والد به ارث رسیده باشد. به علاوه، عدم وجود هتروزیگوسیتی هنگامی رخ می دهد که هم خونی وجود دارد و مشاوره قبل از انجام آرایه SNP باید این احتمال را شامل شود.

آرایه ها ممکن است کل ژنوم را بررسی کنند یا هدفدار بوده و فقط بر روی یک سندرم ژنتیکی شناخته شده تمرکز کنند. از آرایه هایی که کل ژنوم را بررسی می کنند در امور تحقیقاتی استفاده می شود، به عنوان مثال برای شناسایی سندرم های حذف کوچک جدید در افراد مبتلا به ناتوانی ذهنی (Slavotinek, ۲۰۰۸). در شرایط پره ناتال تنها از آرایه های هدفدار استفاده می شود. یکی از معایب اصلی در هر دو روش، شناسایی واریانت های تعداد نسخه های ژنومی - که از نظر بالینی اهمیت آنها مشخص نیست - است. در یک مرور سیستماتیک، Hillman و همکارانش (۲۰۱۳) واریانت هایی از تعداد نسخه های بی اهمیت در یک تا دو درصد نمونه های پره ناتال را مشخص کردند. برخلاف انتظار، این موارد حتی با مشاوره قبل از آزمایش برای خانواده ها استرس قابل ملاحظه ایجاد کرد.

کاربرد بالینی

در بارداری هایی که براساس غربالگری آنالوئیدی در معرض خطر تریزومی اتوزومی هستند کاریوتیپ یا FISH همراه با کاریوتیپ باید انجام شود و CMA باید انجام شود (۲۰۱۶b، ACOG). وقتی کاریوتیپ طبیعی باشد، CMA، واریانت هایی از تعداد نسخه های مرتبط بالینی را در تقریباً ۶/۵ درصد بارداری های مبتلا به ناهنجاری های جنینی و در ۱ تا ۲ درصد بارداری هایی که ناهنجاری جنینی نداشتند نشان داده است (Callaway, ۲۰۱۳). (ACOG ۲۰۱۶b) و جامعه پزشکی مادر - جنین (۲۰۱۶) توصیه می کند که CMA تست تشخیصی خط اول در ناهنجاری های ساختمانی جنین باشد و در این موارد جایگزین کاریوتیپ جنینی شود. در صورتی که ناهنجاری خاص که قویاً مطرح کننده آنالوئیدی خاص است شناخته شود مثلاً نقص بالشتک اندوکاردی (تریزومی ۲۱) و یا هولوپروزنسفالی آلوپار (تریزومی ۱۳)، کاریوتیپ یا FISH باید به عنوان تست اولیه مدنظر گرفته شود. توصیه می شود مشاوره ژنتیک که شامل اطلاعات در مورد فواید و محدودیت های CMA و کاریوتیپ و آنچه برای خانم هایی که تشخیص پره ناتال را انتخاب می کنند موجود است، انجام شود (جامعه پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۶). CMA موارد اختلالات ژنتیکی اتوزوم غالب که هنوز در والد مبتلا تظاهر نکرده است را مشخص می کند و نیز موارد غیروابسته به والد را مشخص می نماید.



تصویر ۱۳-۱۳. بررسی ریز آرایه کروموزومی. A. اندازه واقعی صفحه ریز آرایه. B. هر صفحه هزاران خانه دارد (مربع‌ها). C و D. هر خانه بر روی سطح خود، دارای هزاران الیگونوکلوئوتید یکسان است؛ همچنین محتوای نوکلئوتیدی هر خانه نیز منحصر به فرد است. E. در طی بررسی ژنتیکی، مخلوطی حاوی DNA جنینی برجسب زده شده با صفحه مواجهه داده می‌شود. توالی‌های مکمل DNA به هم متصل می‌شوند. F. اگر بر روی صفحه، لیزر تابیده شود، توالی‌هایی از DNA که دارای مکمل هستند، شروع به درخشش می‌کنند. بدین وسیله یک توالی منطبق شناسایی می‌شود.

■ توالی کامل ژنوم و توالی کامل اگزوم

بیشتر جنین‌هایی که ناهنجاری‌های ساختمانی دارند، کاریوتیپ طبیعی داشته و CMA آنها نیز نرمال است. توالی کامل ژنوم (WGS) روشی برای آنالیز کل ژنوم است. توالی کامل اگزوم (WES) تنها مناطق کدکننده DNA را آنالیز می‌کند که تقریباً یک درصد ژنوم به حساب می‌آید. این ابزارهای توالی نسل بعدی به طور فزاینده‌ای در موقعیت پس از تولد جهت ارزیابی سندرم‌های مشکوک ژنتیکی و ناتوانی‌های ذهنی استفاده می‌شوند. کالج آمریکایی بورد ژنتیک پزشکی مدیران (۲۰۱۲) توضیح داده است که WGS و WES در ارزیابی جنین مبتلا به اختلال احتمالی ژنتیکی که با CMA قابل تشخیص نباشد باید

برای ارزیابی مرده‌زایی، نسبت به کاریوتیپ استاندارد، با احتمال بیشتری می‌تواند به یک تشخیص ژنتیکی برسد؛ علت این امر تا حدودی به عدم نیاز CMA به سلول‌های دارای قابلیت تقسیم بر می‌گردد. شبکه تحقیقات مشترک مرده‌زایی (SCRN) دریافته است که وقتی کاریوتیپ اطلاعاتی به دست نمی‌دهد، تقریباً در ۶ درصد از موارد CMA موفق به تشخیص آنوپلوئیدی یا نوعی واریانت بیمارگونه از تعداد نسخه‌های ژنومی می‌شود (Reddy, ۲۰۱۲). به طور کلی، میزان دستیابی به نتیجه هنگام استفاده از CMA تقریباً ۲۵ درصد بیشتر از وقتی است که فقط از کاریوتیپ استاندارد استفاده شود.

شده است. این بیماری‌ها عبارت‌اند از: دیستروفی میوتونیک، آکندروپلازی، بیماری هانتینگتون، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، فیبروز کیستیک، و آلفا تالاسمی (Wright, ۲۰۰۹). کاربرد بالینی DNA جنینی خارج سلولی شامل تعیین ژنوتیپ Rh D، تعیین جنسیت جنین و غربالگری آنپلوئیدی می‌شود (تصویر ۱۴-۱۳).

غربالگری آنپلوئیدی. چندین روش بررسی مختلف برای غربالگری تریزومی‌های اتوزومال جنینی و آنپلوئیدی‌های کروموزوم‌های جنینی استفاده می‌شود. این روش‌ها شامل استفاده از توالی کامل ژنوم یا توالی‌یابی موازی وسیع یا توالی‌یابی هدف‌دار (انتخابی) قسمت‌های خاصی از کروموزوم تشخیص داد (ACOG, ۲۰۱۶a,b). پژوهشگران می‌توانند با توالی‌یابی پیوسته میلیون‌ها قطعه DNA، تشخیص دهند که آیا نسبت قطعات یک کروموزوم خاص از حد مورد انتظار بیشتر است یا خیر. به دلیل اینکه توالی DNA جنین مختص کروموزوم‌های خود اوست، در نمونه‌های گرفته شده از زنان دارای جنین مبتلا به سندرم داون، نسبت توالی DNA مربوط به کروموزوم ۲۱ بالاتر از حد طبیعی است.

تعیین جنسیت جنین. اگر از منظر بیماری‌های ژنتیکی به موضوع نگاه کنیم، در صورتی که جنین در معرض بیماری‌های وابسته به X باشد، تعیین جنسیت جنین می‌تواند به لحاظ بالینی مفید باشد. تعیین جنسیت جنین در صورتی که جنین در معرض خطر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نیز باشد، مفید خواهد بود، چرا که اگر جنین مذکر باشد، از تجویز کورتیکواستروئید برای مادر خودداری خواهد شد. (فصل ۱۶) Devaney و همکاران (۲۰۱۱) در متاآنالیزی که بر روی بیش از ۶۰۰۰ بارداری انجام دادند، دقت تعیین جنسیت جنین به کمک DNA جنینی خارج سلولی را بین هفته‌های ۷ تا ۱۲ بارداری در حدود ۹۵ درصد اعلام کردند که پس از هفته ۲۰ به ۹۹ درصد افزایش می‌یابد. ویژگی^۲ آزمایش در هر دو بازه زمانی یاد شده ۹۹ درصد بود، که حاکی از مناسب بودن DNA جنینی خارج سلولی برای جانشینی آزمایش‌های تهاجمی در موارد خاص است. کارایی غربالگری DNA خارج سلولی عالی است. در

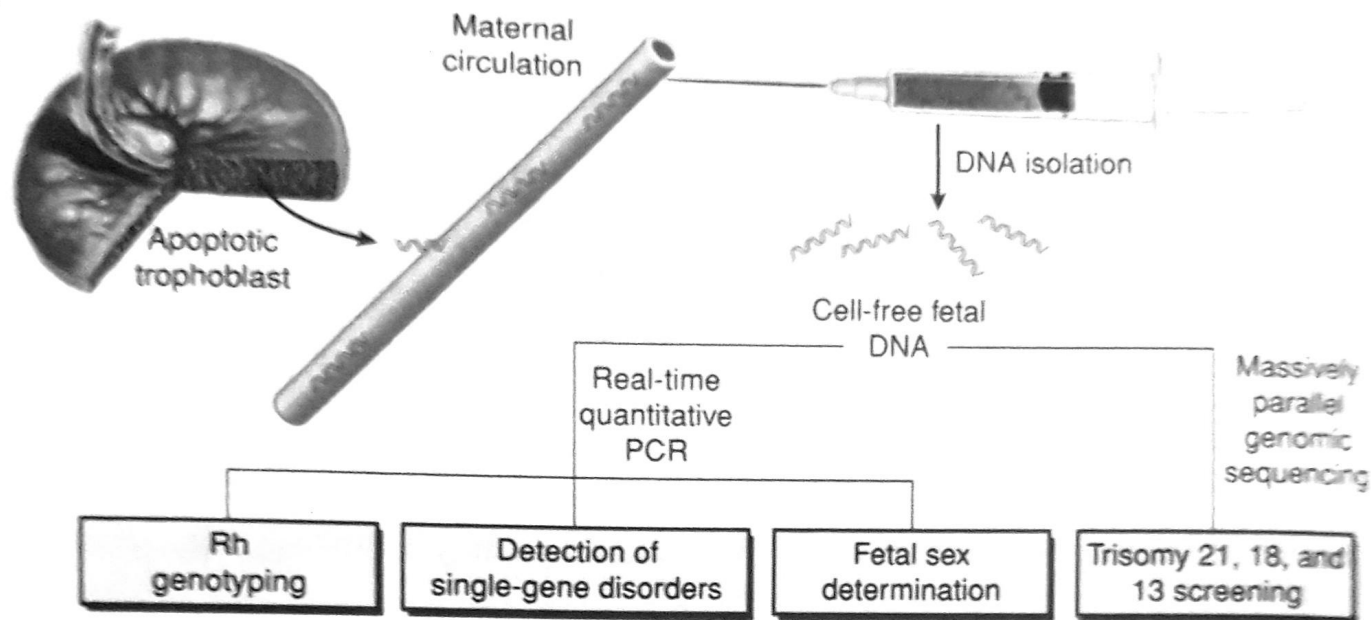
مدنظر قرار گیرند. (ACOG ۲۰۱۶a) پیشنهاد می‌کند که این مورد تنها در موارد خاصی مثل ناهنجاری‌های کشنده یا عودکننده که سایر رویکردها موفق به تشخیص نیستند، کمک‌کننده است. آنچه مهم است اینکه، WGS و WES محدودیت‌های قابل ملاحظه‌ای در اشکال اخیرشان دارند که شامل زمان چرخش است که ممکن است طولانی باشد و میزان زیادی از واریانت‌هایی را شامل شود که اهمیت چندانی ندارند (دانشکده آمریکایی ژنتیک پزشکی، ۲۰۱۲؛ ۲۰۱۴، Atwal). در نتیجه، استفاده بالینی از این روش امیدوارکننده برای موارد پره‌ناتال اخیراً محدود شده است.

■ DNA جنینی در گردش خون مادر

سلول‌های جنینی به مقدار بسیار اندک در خون مادر وجود دارند (تنها ۲ تا ۶ سلول در هر میلی‌لیتر) (Bianchi, ۲۰۰۶). همچنین برخی از سلول‌های جنین ممکن است برای دهه‌ها پس از وضع حمل بدون تغییر در گردش خون مادر باقی بمانند. سلول‌های پایدار جنین ممکن است منجر به میکروکایمرسم^۱ شوند؛ پدیده‌ای که با بیماری‌های خودایمنی مادر نظیر اسکرودرمی، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، و تیروئیدیت هاشیموتو دخیل دانسته شده است. استفاده از سلول‌های جنینی سالم برای تشخیص پره‌ناتال به دلیل غلظت پایین این سلول‌ها و وجود آنها در بارداری‌های متوالی و همچنین دشوار بودن تشخیص آنها از سلول‌های مادری محدود است. DNA جنینی خارج سلولی بر این محدودیت‌ها غلبه کرده است.

DNA جنینی خارج سلولی

این قطعات DNA از سلول‌های مادری و سلول‌های تروفوبلاستی در حال آپوپتوز جفت آزاد می‌شوند؛ گرچه مورد دوم، اغلب جنینی گفته می‌شود. این نوع DNA پس از ۹ تا ۱۰ هفته از بارداری با اطمینان بالا در گردش خون مادر قابل تشخیص است (ACOG, ۲۰۱۷b)؛ و ۱۰ درصد از DNA خارج سلولی پلاسمای مادر را تشکیل می‌دهد. برخلاف سلول‌های جنینی سالم، DNA جنینی خارج سلولی، طی چند دقیقه از خون مادر پاک می‌شود. در شرایط تحقیقاتی از DNA جنینی خارج سلولی برای تشخیص تعداد زیادی از بیماری‌های تک‌ژنی که از طریق آل‌های پدری به ارث می‌رسند استفاده



تصویر ۱۴-۱۳. DNA جنینی خارج سلولی در حقیقت از تروفوبلاست‌های در حال آپوپتوز مشتق می‌شود. این DNA از پلاسمای مادر جدا می‌شود و ممکن است از PCR کمی هم‌زمان برای تشخیص نواحی یا توالی‌های خاص استفاده شود. از این DNA می‌توان برای تعیین ژنوتیپ Rh D، تشخیص بیماری‌های تک‌ژنی که توارث پدری دارند، یا تعیین جنسیت جنین استفاده کرد. با استفاده از تکنیکی به نام توالی‌یابی ژنومیک انتخاب کروموزوم یا توالی‌یابی هدفمند و آنالیز پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی منفرد می‌توان غربالگری تریزومی‌های اتوزومی و آنابلوتیدی‌های کروموزوم‌های جنسی را انجام داد.

موزائیسیم جنینی، مرگ زودرس یک قل از دو قل آنابلوتیدی، موزائیسیم مادری یا بدخیمی مخفی مادری نادر را نشان می‌دهد (Wang؛ ۲۰۱۴؛ Grati؛ ۲۰۱۴b؛ Curnow؛ ۲۰۱۵؛ Bianchi). توصیه‌های مشاوره‌ای در فصل ۱۴ بحث شده است.

ارزیابی ژنوتیپ Rh D. تعیین ژنوتیپ Rh D جنین به کمک خون مادر چندین فایده بالقوه دارد. می‌توان تجویز ایمنوگلوبولین ضد-D به زنان باردار D- منفی که جنین Rh D- منفی دارند را لغو کرد. در زمینه آلوایمونیزاسیون Rh D، تشخیص زودهنگام جنین Rh D- منفی می‌تواند جلوی آمنیوستز بی‌مورد و/یا ارزیابی غیرضروری داپلر شریان مغزی میانی جنین را بگیرد. ارزیابی ژنوتیپ Rh D با استفاده از DNA جنینی خارج سلولی به کمک PCR هم‌زمان انجام می‌شود؛ در این روش چندین آگزون از ژن RHD هدف است که معمولاً آگزون‌های ۴ و ۵ و ۷ هستند.

ژنوتیپ Rh D با DNA خارج سلولی در داتمارک و هلند به صورت روتین انجام می‌شود (Claussen؛ ۲۰۱۲؛ ۲۰۱۶).

مت‌آنالیزی که بر روی ۳۷ مطالعه انجام شده است، در بارداری‌های پرخطر، حساسیت تجمعی برای تشخیص سندرم تون ۹۹ درصد و برای تشخیص تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸ به ترتیب ۹۱ و ۹۶ درصد بود. در هر کدام، اختصاصیت ۹۹/۹ درصد بود (Gil؛ ۲۰۱۵). میزان مثبت کاذب برای هر آنابلوتیدی که غربالگری در آن انجام شده است، به‌صورت تجمعی است و بی‌معمولاً کمتر از یک درصد می‌باشد. در نتیجه، در غربالگری DNA خارج سلولی به‌عنوان تست غربالگری در کسانی که در معرض خطر بالای تریزومی اتوزومال جنینی هستند توصیه می‌شود (ACOG؛ ۲۰۱۷b)؛ جامعه پزشکی مادر-جنین (۲۰۱۵).

متأسفانه، غربالگری DNA خارج سلولی در ۴ تا ۸ درصد موارد منجر به نتیجه نمی‌شود. این به دلیل ارزیابی ناقص، وابستگی بالای تست، یا نسبت کم جنینی است (۲۰۱۵؛ Queney؛ ۲۰۱۴؛ Pergament؛ ۲۰۱۲؛ Norton). در چنین بارداری‌های احتمال آنابلوتیدی جنین بیشتر است. به‌علاوه، تاچ نشان‌دهنده کمپلمان DNA جنینی نیستند ولی در عوض

Bianchi DW, Hanson J: Sharpening the tools: a summary of a National Institutes of Health workshop on new technologies for detection of fetal cells in maternal blood for early prenatal diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19(4):199, 2006

Blau N, van Spronsen FJ, Levy HI: Phenylketonuria. *Lancet* 376(9750):1417, 2010

Bonda R, Janusz J, Hutaff-Lee C, et al: The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev* 15(4):284, 2009

Bui TH, Iselius L, Lindsten J: European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cultures. *Prenat Diagn* 4(7):145, 1984

Bull MJ: American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 128(2):393, 2011

Burn J, Brennan P, Little J, et al: Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 351(9099):311, 1998

Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, et al: The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn* 33(12):1119, 2013

Carey L, Scott F, Murphy K, et al: Prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism in over 1600 cases using array comparative genomic hybridization as a first line test. *Prenat Diagn* 34(5):478, 2014

Chitty LS, Finning K, Wade A: Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ* 349:g5243, 2014

Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, et al: Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RHD prophylaxis. *Transfusion* 52(4):752, 2012

Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, et al: A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet* 28(3):151, 1991

Cools M, Pleskacova J, Stoop H, et al: Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):E1171, 2011

Cragan JD, Gilboa SM: Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(1):20, 2009

Cronister A, Teicher J, Rohlf EM, et al: Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X premutation diagnosis. *Obstet Gynecol* 111(3):596, 2008

Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, et al: Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 212(1):79.e1, 2015

Dashe JS: Aneuploidy screening in pregnancy. *Obstet Gynecol* 128(1):181, 2016

de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, et al: Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: a prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 355:i5789, 2016

Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, et al: Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306(6):627, 2011

Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349, 2010

Doody KJ: Treatment of the infertile couple. In Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al (eds): *Williams Gynecology*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2012

Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, et al: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1(7128):787, 1960

Ford CE, Jones KW, Polani PE, et al: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1(7075):711, 1959

Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al: Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 10(3):173, 2008

Freese-Maia N: Effects of consanguineous marriages on morbidity and pre-co-sus mortality: genetic counseling. *Am J Med Genet* 18(3):401, 1984

Gardner RJ, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 2nd ed. Oxford Monographs on Medical Genetics No. 29. Oxford, Oxford University Press, 1996

Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(3):249, 2015

Girardin CM, Vliet GV: Counselling of a couple faced with a prenatal diagnosis of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 100(6):917, 2011

Grati FR: Chromosomal mosaicism in human feto-placental development: implications for prenatal diagnosis. *J Clin Med* 3(3):809, 2014

deHaas. در یک مطالعه جمعیتی بر روی بیش از ۲۵۰۰ خانم Rh D منفی که در ۲۷ هفته بارداری غربالگری شده بودند، میزان منفی کاذب (در مواردی که Rh D منفی مورد توجه قرار نگرفته بود) تنها ۰/۰۳ درصد بود. میزان مثبت کاذب (در مواردی که ایمنوگلوبولین Rh لازم نبود داده شود) کمتر از یک درصد بود (۲۰۱۶، deHaas). نتایج مشابه از انگلستان گزارش شد گرچه میزان منفی کاذب در سه ماهه اول بالاتر بود (۲۰۱۴، Chitty). پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که نتایج غربالگری منفی کاذب می تواند خطر آلوایمونیزاسیون را افزایش دهد ولی به میزان کمتر از یک مورد در میلیون تولد (۲۰۱۴، Chitty). آلوایمونیزاسیون Rh D در فصل ۱۵ بحث شده است.

منابع

Abele H, Baby-Pachomow O, Sonek J, et al: The cavum septum pellucidum in euploid and aneuploidy fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(2):156, 2013

American Academy of Pediatrics: Clinical report: cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 116(6):1569, 2005, Reaffirmed December 2008

American College of Medical Genetics (ACMG) Board of Directors: Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med* 14(8):759, 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists: Microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. Committee Opinion No. 682, December 2016a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162, May 2016b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 605, July 2014, Reaffirmed 2016c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Cell free DNA screening for fetal aneuploidy. Practice Bulletin No. 163, May 2016d

American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691, March 2017a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640, September 2015, Reaffirmed 2017b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of women with phenylketonuria. Committee Opinion No. 636, June 2015, Reaffirmed 2017c

Arwal PS, Brennan ML, Cox R, et al: Clinical whole-exome sequencing: are we there yet? *Genet Med* 16(9):717, 2014

Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, et al: Confined placental mosaicism at chorionic villus sampling: risk factors and pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 32(11):1102, 2012

Baird PA, McGillivray B: Children of incest. *J Pediatr* 101(5): 854, 1982

Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, et al: 47,XXY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr* 163(4):1085, 2013

Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al: Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 194(1):239, 2006

Beaudin AE, Stover PJ: Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85(4):274, 2009

Becerra JE, Khoutry MJ, Cordeto JF, et al: Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 85(1):1, 1990

Bergstrom S, Carr H, Petersson G, et al: Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. *Pediatrics* 138(1):e210160123, 2016

Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, et al: Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult malignancies. *JAMA* 314(2):162, 2015

فصل ۱۴



تشخیص پره‌ناتال @khu_medical

اختلالات ژنتیکی خاص انجام می‌شوند. هدف از تشخیص پره‌ناتال به‌دست آوردن اطلاعات دقیق با توجه به پیش‌آگهی کوتاه‌مدت و بلندمدت و درمان احتمالی و در نتیجه بهبود مشاوره بیمار و نتایج آن می‌باشد.

مدیریت خانم باردار مبتلا، شامل خانمی که ختم بارداری را انتخاب می‌کند و می‌تواند منجر به غربالگری و بررسی‌های آزمایشگاهی شود. اما، مشاوره غیرمستقیم براساس تشخیص پره‌ناتال استوار است. این عمل بیمار را با دانش بی‌طرفانه در مورد تشخیص و حفظ استقلال خود مواجهه می‌کند (۲۰۱۱، Flessel). تصویربرداری جنینی ناهنجاری‌های مادرزادی در فصل ۱۰ بحث شده است و ختم بارداری در فصل ۱۸ توضیح داده شده است.

دیدگاه تاریخی

بیش از ۴۰ سال قبل، Brock (۱۹۷۳، ۱۹۷۲) مشاهده کرد که بارداری‌های عارضه‌دار شده به‌دلیل نقایص لوله عصبی سطوح بالاتری از آلفا-فیتوپروتئین (AFP) در سرم مادری و مایع آمنیوتیک دارند. این منجر به ایجاد پایه‌ای برای غربالگری سطح سرمی مادری اولیه برای وضعیت‌های جنینی شد. شروع غربالگری وسیع سطح سرمی در سال ۱۹۷۷ بعد از آن بود که تحقیقات انگلستان ارتباط بین سطوح افزایش یافته سرم مادری AFP (MSAFP) و نقایص باز بودن لوله عصبی جنین را ثابت کردند (Wald، ۱۹۷۷). هنگامی غربالگری در هفته ۱۶ تا ۱۸ بارداری انجام شد، تشخیص در ۹۰ درصد بارداری‌های مبتلا به انانسفالی و ۸۰ درصد بارداری‌های مبتلا به میلو مننگوسل (اسپینابی‌فیدا) داده شد. این حساسیت‌ها با تست‌های امروزی قابل مقایسه هستند (۲۰۱۶a، ACOG).

دیدگاه تاریخی

غربالگری آنالوئیدی سه‌ماهه اول

غربالگری آنالوئیدی سه‌ماهه دوم

غربالگری متوالی و یکپارچه

غربالگری به کمک DNA خارج سلولی

غربالگری به کمک سونوگرافی

غربالگری ناقلین برای اختلالات ژنتیکی

آمنیوسنتز و نمونه‌برداری از پرزهای جفتی

آزمایش‌های ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی

معاینات دقیق معمولاً منجر به تشخیص هیدروسفالی در آخرین هفته‌های بارداری می‌شود. در بسیاری از موارد، تغییر شکل بال‌مس خارجی تشخیص داده می‌شود.

J. Whitridge Williams (1903)

در اولین ویرایش کتاب ویلیامز، تعداد بسیار کمی از اختلالات جنینی قبل از زایمان قابل شناسایی بودند. امروز، بیشتر از ۱۰۰ سال از آن زمان گذشته است، تشخیص پره‌ناتال رشته جداگانه‌ای شده است. تشخیص پره‌ناتال علم دانستن ناهنجاری‌های مادرزادی، آنالوئیدی‌ها و سایر سندرم‌های ژنتیکی در جنین است. این علم شامل تشخیص ناهنجاری‌های ساختاری با سونوگرافی تشخیصی، تست‌های غربالگری معمول برای آنالوئیدی و نقایص لوله عصبی است. تست‌های تشخیص مثل کاریوتیپ و آنالیز ریزآرایه کروموزومی بر روی پرزهای کوریونی و نمونه‌های آمنیوسنتز انجام می‌شود و غربالگری‌ها و تست‌های تشخیصی دیگر برای بارداری‌های در معرض خطر برای

سونوگرافی هدفمند است، مورد قبل باید از واژه نامه ما برداشته شود. مثلاً، سونوگرافی هدفمند امروزی شامل ارزیابی جامع از آناتومی جنین است (فصل ۱۰).

به محض تصویب MSAFP، تعیین «سن پیشرفته مادر» (AMA) متداول شد. مجمع ملی کنفرانس پیشرفته وفاق سلامت در سال ۱۹۷۹ به مادران ۳۵ ساله و بالاتر در مورد امکان انجام آمنیوسنتز برای کاریوتیپ توصیه کرد. حد آستانه برای ناهنجاری‌های کروموزومی جنینی خاص با افزایش سن مادر بالاتر بود و میزان سقط مرتبط با آمنیوسنتز با احتمال سندرم داون جنینی در سن ۳۵ سالگی مادر برابر بود. قابل توجه است که همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود، موضوع تنها این نیست.

غربالگری سرمی آنپلوئیدی برای خانم‌های جوانتر از ۳۵ سال در زمان زایمان در دسترس بود. در سال ۱۹۸۴، Merkatz و همکارانش گزارش کردند که سطوح MSAFP در بارداری‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ و ۱۸ در هفته‌های ۱۵ تا ۲۱ کمتر است. سن مادر در محاسبه گنجانده شده بود، به طوری که می‌توانست یک عامل خطر خاصی به حساب آید (۱۹۸۹)، گروه ژنتیک ناحیه‌ای نیوانگلند؛ (DiMaio، ۱۹۸۷). غربالگری MSAFP تقریباً ۲۵ درصد موارد تریزومی ۲۱ جنینی را زمانی که نسبت حد آستانه برای نتایج مثبت بر ۱:۲۷۰ تنظیم شده بود، تشخیص داد. این نسبت احتمال سندرم داون در سه ماهه دوم را در سن ۳۵ سالگی مادر به صورت تقریبی برآورد می‌کند. حد آستانه خطر تریزومی ۲۱ و میزان مثبت کاذب ۵ درصد مرتبط با آن استانداردهایی هستند که امروزه هنوز در بعضی آزمایشگاه‌ها استفاده می‌شوند. بیشتر از یک دهه بعد از معرفی این تست‌ها، غربالگری آنپلوئیدی سرمی برای خانم‌های جوان‌تر از ۳۵ سال مورد توجه قرار گرفت. چون به سادگی حساسیت کافی برای ارایه به خانم‌هایی که خطرات پیش‌بینی شده بیشتر داشتند، نداشت، و از آنجا که شیوع آنپلوئیدی جنینی با سن مادر شدیداً افزایش می‌یابد، ارزش پیش‌گویی کننده مثبت تمام تست‌های غربالگری آنپلوئیدی (چه تست‌های بر پایه آنالیت یا تست‌های DNA خارج سلولی) در خانم‌های ۳۵ ساله و یا بالاتر بیشتر است. خانم‌های ۳۵ ساله و بالاتر امروزه بیشتر از ۱۵ درصد موارد زایمان را در ایالات متحده تشکیل می‌دهند (تصویر ۱-۱۴). در بیمارستان پارکلند، این گروه سنی نیمی از تولدهای مبتلا به سندرم داون را تشکیل می‌دهند (Hussamy، ۲۰۱۷).

اصطلاح سونوگرافی سطح I و II در این زمینه ایجاد شده بود. در برنامه غربالگری MSAFP کالیفرنیا در دهه ۱۹۸۰ و اوایل ۱۹۹۰، زنان قبل از سونوگرافی و غربالگری سرمی انجام می‌دادند و آنهایی که سطح MSAFP بالا داشتند، تحت سونوگرافی سطح I قرار می‌گرفتند تا از نظر سن بارداری، بارداری چندقلویی یا مرگ جنینی بررسی شوند (Filly، ۱۹۹۳). یک سوم بارداری‌هایی که سطح MSAFP بالا داشتند به یکی از این سه علت بود. گرچه نقایص تولد گهگاه در سونوگرافی سطح یک تشخیص داده می‌شد، ولی این معمول نبود. در صورتی که سونوگرافی سطح I علت افزایش سطح MSAFP را مشخص نمی‌کرد، آمنیوسنتز پیشنهاد می‌شد. پس، تنها در صورتی که غلظت AFP مایع آمنیوتیک بالا بود، خانم باردار تحت سونوگرافی سطح II قرار می‌گرفت. این بررسی جزئی‌تر و مفهومی‌تر آناتومی جنین برای تشخیص اختلالات جنین انجام می‌شد.

در صورتی که سطح AFP مایع آمنیوتیک بالا بود، ارزیابی همزمان استیل کولین استراز مایع آمنیوتیک انجام می‌شد. به دلیل نشت مستقیم استیل کولین استراز از بافت عصبی در معرض مایع آمنیوتیک به داخل این مایع، غلظت آن افزایش پیدا می‌کند. وجود هر دو آنالیت در مایع آمنیوتیک برای نقایص لوله عصبی تشخیص می‌باشد (ACOG، ۲۰۱۶a).

حساسیت کلی آمنیوسنتز برای تشخیص نقایص باز لوله عصبی تقریباً ۹۸ درصد است و میزان مثبت کاذب آن ۰/۴ درصد می‌باشد (Milunsky، ۲۰۰۴). آنچه مهم است، سایر ناهنجاری‌های جنینی با افزایش سطوح AFP در مایع آمنیوتیک و نتایج مثبت استیل کولین استراز همراه هستند. این ناهنجاری‌ها شامل نقایص دیواره شکمی، آنترزی مری، تراتوم جنینی، اکستروفی کلوآک و ناهنجاری‌های پوستی مثل اپیدرمولیز تاولی می‌باشند. بنابراین، با استانداردهای امروزی، این آنالیت‌های مایع آمنیوتیک، تست‌های غربالگری کمکی به حساب آمده و نشان می‌دهند که نتایج مثبت سبب تسریع تصویربرداری‌های جنینی بعدی می‌گردند.

با روش‌های تصویربرداری اخیر، بیشتر نقایص لوله عصبی با سونوگرافی قابل تشخیص هستند و سونوگرافی هدفمند تست تشخیصی انتخابی می‌باشد (Dashe، ۲۰۰۶). امروزه، زنان باردار می‌توانند برای غربالگری لوله عصبی، ASAFP یا سونوگرافی انتخاب کنند (ACOG، ۲۰۱۶c). گرچه سطح II همان

آنوزومی یا تریپلوئیدی؛ ابتلای زن یا شوهرش به یک نااحتزای در تعداد کروموزوم‌ها یا بازآرایی در ساختار کروموزوم‌ها، مثل جابجایی متبادل.

دو نوع تست غربالگری آنپلوئیدی وجود دارد که به صورت سنتی یا بر پایه آنالیت‌هاست و یا براساس DNA خارج سلولی انجام می‌شود. تمام خانم‌های باردار در ابتدای بارداری باید از نظر آنپلوئیدی و یا تست‌های تشخیصی مورد غربالگری قرار گیرند (ACOG، ۲۰۱۶c). ملاحظات که قبل از غربالگری لازم است شامل موارد زیر می‌باشد:

۱- آیا برای غربالگری انتخاب شده است؟ حداقل ۲۰ درصد زنانی که انتخاب می‌شوند نباید غربالگری آنپلوئیدی را انجام دهند حتی اگر از نظر مالی مشکلی نباشد. کمتر از ۴۰ درصد زنانی که غربالگری مثبت دارند، تشخیص پره‌ناتال را انتخاب می‌کنند (Kuppermann، ۲۰۱۴؛ Dar، ۲۰۱۴).

۲- آیا بیمار تشخیص پره‌ناتال را ترجیح می‌دهد؟ تست‌های تشخیصی بی‌خطر و مؤثر هستند و آنالیز ریزآرایه کروموزومی در مورد وضعیت‌های ژنتیکی که امروزه تست‌های غربالگری و کاریوتیپ به تنهایی اطلاعات خوبی نمی‌دهند، اطلاعاتی را به ما می‌دهند (ACOG، ۲۰۱۶b). این مطلب در ادامه و در فصل ۱۳ بحث می‌شود.

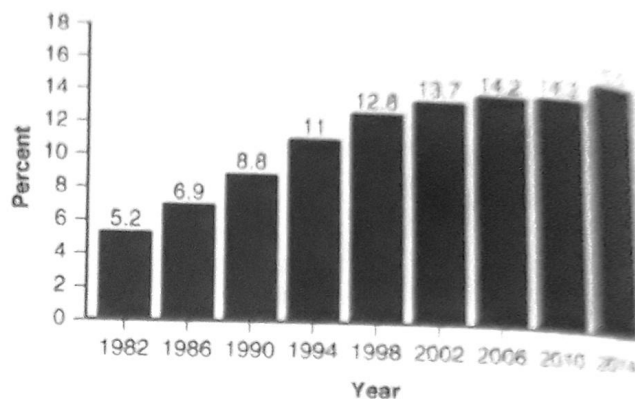
۳- آیا بارداری چندقلویی است؟ تمامی تست‌های سنتی غربالگری آنپلوئیدی (براساس آنالیت) در بارداری‌های چندقلو بسیار کم اهمیت هستند و غربالگری DNA خارج سلولی امروزه در بارداری‌های چندقلو توصیه نمی‌شود.

۴- چه روشی برای غربالگری نقص لوله عصبی استفاده می‌شود؟ اگر بیمار تست غربالگری را انتخاب کند که شامل آنالیت‌های سرمی سه ماهه دوم نباشد، غربالگری نقایص لوله عصبی باید به صورت جداگانه یا با ارزیابی MSAFP و یا با سونوگرافی انجام شود (ACOG، ۲۰۱۶c).

۵- آیا جنین آنومالی عمده دارد؟ اگر این طور است، تست تشخیصی به جای تست غربالگری توصیه می‌شود.

ACOG (۲۰۱۶c) تأیید کرده است که غربالگری برای

آنپلوئیدی باید براساس انتخاب آگاهانه بیمار باشد با اساس زمینه‌ای تصمیم‌گیری مشترک که موارد بالینی، ارزش‌ها، علایق و اهداف را پوشش دهد اجزاء مشاوره قبل از غربالگری آنپلوئیدی در جدول ۱۴-۲ فهرست شده است.



تصویر ۱۴-۱. روند درصد تولدها در میان خانم‌های ۳۵ تا ۴۴ ساله

غربالگری برای آنپلوئیدی

آنپلوئیدی حضور یک یا تعداد بیشتری کروموزوم اضافی است که معمولاً منجر به تریزومی می‌شود و یا کمبود کروموزوم است که منجر به مونوزومی می‌گردد. داده‌های به دست آمده از اسناد جمعیتی شامل تولدها، مرگ‌های جنینی و ختم بارداری نشان دهنده شیوع کلی ۴ نوع از این اختلالات در هر ۱۰۰۰ تولد است (Wellesley، ۲۰۱۲). آنپلوئیدی بیشتر از ۵۰ درصد خطاهای سه ماهه دوم و ۶ تا ۸ درصد موارد مرده‌زایی و مرگ جنین دوران کودکی را تشکیل می‌دهد (Won، ۲۰۱۶؛ ۲۰۰۴، Reddy، ۲۰۱۲). در بارداری‌هایی که اختلالات کروموزومی در آنها شناخته شده است، تریزومی ۲۱ تقریباً نیمی از موارد تریزومی ۱۸، ۱۵ درصد، تریزومی ۱۳، ۵ درصد و اختلالات کروموزومی (X، ۴۵، XXX، ۴۷ و XXXY و ۴۷ و XXXY تقریباً ۲ درصد موارد را تشکیل می‌دهند (۲۰۱۲، Wellesley).

خطر تریزومی جنینی به نحو قابل توجهی با افزایش سن مادر به ویژه پس از ۳۵ سالگی افزایش می‌یابد (شکل ۱۳-۲). خطر آنپلوئیدی مرتبط با سن مادر در بارداری‌های تک‌قلویی و توقلویی در جداول ۱-۱۴ و ۲-۱۴ نشان داده شده‌اند. دیگر عوامل خطر ساز مهم عبارتند از: سابقه بارداری مبتلا به تریزومی

جدول ۱-۱۴. خطر سندرم داون و هر نوع آنپلوئیدی بر حسب سن مادر در سه ماهه دوم و در زمان ترم در بارداری‌های تک قلو

هر نوع آنپلوئیدی		سندرم داون		سن مادر
ترم	سه ماهه دوم	ترم	سه ماهه دوم	
۱/۲۰۴	۱/۱۳۲	۱/۳۸۵	۱/۲۵۰	۳۵
۱/۱۶۷	۱/۱۰۵	۱/۳۰۳	۱/۱۹۲	۳۶
۱/۱۳۰	۱/۸۳	۱/۲۲۷	۱/۱۴۹	۳۷
۱/۱۰۳	۱/۶۵	۱/۱۷۵	۱/۱۱۵	۳۸
۱/۸۱	۱/۵۳	۱/۱۳۷	۱/۸۹	۳۹
۱/۶۳	۱/۴۰	۱/۱۰۶	۱/۶۹	۴۰
۱/۵۰	۱/۳۱	۱/۸۱	۱/۵۳	۴۱
۱/۳۹	۱/۲۵	۱/۶۴	۱/۴۱	۴۲
۱/۳۰	۱/۱۹	۱/۵۰	۱/۳۱	۴۳
۱/۲۴	۱/۱۵	۱/۳۸	۱/۲۵	۴۴
۱/۱۹	۱/۱۲	۱/۳۰	۱/۱۹	۴۵

جدول ۲-۱۴. خطر سندرم داون و هر نوع آنپلوئیدی‌ها در ارتباط با سن مادر^a در بارداری‌های دو قلوئی دو تخمی در سه ماهه دوم و در زمان ترم

هر نوع آنپلوئیدی‌ها		سندرم داون		سن
ترم	سه ماهه دوم	ترم	سه ماهه دوم	
۱/۱۷۱	۱/۱۴۹	۱/۴۰۹	۱/۲۵۶	۳۲
۱/۱۵۱	۱/۱۱۶	۱/۳۱۹	۱/۲۰۶	۳۳
۱/۱۲۶	۱/۹۱	۱/۲۵۷	۱/۱۶۰	۳۴
۱/۱۰۱	۱/۷۱	۱/۱۹۹	۱/۱۲۵	۳۵
۱/۸۲	۱/۵۶	۱/۱۵۳	۱/۹۸	۳۶
۱/۶۷	۱/۴۴	۱/۱۱۸	۱/۷۷	۳۷
۱/۵۴	۱/۳۵	۱/۹۲	۱/۶۰	۳۸
۱/۴۴	۱/۲۷	۱/۷۲	۱/۴۷	۳۹
۱/۳۵	۱/۲۱	۱/۵۶	۱/۳۷	۴۰
۱/۲۸	۱/۱۷	۱/۴۴	۱/۲۹	۴۱
۱/۲۲	۱/۱۳	۱/۳۳	۱/۲۳	۴۲

(a) میزان خطر در یک یا هر دو جنین

■ ملاحظات آماری

داده شده با تست غربالگری است. گفته می‌شود، میزان منفی کاذب درصد مواردی است که انتظار می‌رود تست جواب ندهد. انتظار می‌رود تست غربالگری سه ماهه اول با حساسیت ۸۰ درصد در یک مورد از هر ۵ مورد جواب ندهد. حساسیت تست‌های غربالگری برای سندرم داون در طی ۳۰ سال گذشته

غربالگری آنپلوئیدی بحث‌برانگیز است، چرا که ویژگی‌های تست هر گزینه با سن مادر و براساس آنکه تست بر پایه آنالیت باشد یا بر پایه DNA خارج سلولی متفاوت می‌باشد. حساسیت تست میزان تشخیص آن است که نسبت جنین‌های آنپلوئید تشخیص

«کاذب» می‌باشد. این تقریباً ۵ درصد موارد غربالگری سه ماهه اول، غربالگری با تست چهارگانه یا غربالگری مداخله‌ای را تشکیل می‌دهد (۲۰۱۵، Norton؛ ۲۰۰۵b، Malone؛ ۲۰۱۱، Kazerouni؛ ۲۰۱۵، Baer). صحبت از میزان مثبت کاذب، اختصاصی است. غربالگری براساس آنالیت در تقریباً ۹۵ درصد بارداری‌های سالم اطمینان‌بخش است. گرچه حساسیت تست بهبود پیدا کرده است، میزان موارد مثبت کاذب در بسیاری از تست‌های متفاوت غربالگری آنالوئیدی ثابت است (جدول ۱۴-۴). هر دو آمار به مشاوره مربوط هستند. قابل توجه است که با تمام آزمون‌های غربالگری مبتنی بر آنالیت، خانم‌های ۳۵ ساله و بالاتر، نتایج مثبت بیشتری دارند (۲۰۰۵b، Malone؛ ۲۰۱۱، Kazerouni).

آنچه مهم است اینکه میزان مثبت کاذب و نیز حساسیت هیچ کدام احتمال فردی را تغییر نمی‌دهد. آماری که بیماران و پزشکان معمولاً برای نتایج آزمایش در نظر می‌گیرند، مقدار پی‌گویی کننده مثبت است که نسبت آنهایی است که نتایج غربالگری مثبت دارند و معمولاً جنین آنالوئیدی دارند. این نسبت به صورت $1:X$ یا به صورت درصد نشان داده می‌شود. مقدار پیش‌گویی کننده مثبت مستقیماً تحت تأثیر شیوع بیماری است پس در خانم‌هایی که ۳۵ ساله و بالاتر هستند بیشتر از خانم‌های جوان می‌باشد (جدول ۵-۱۴). مقادیر پیش‌گویی کننده مثبت برای مطالعات گروهی بارداری نیز قابل گزارش است. مثلاً مقدار پیش‌گویی کننده مثبت که در یک تحقیق گزارش شده است نسبت زنان با نتایج غربالگری مثبت با جنین‌های مبتلا بوده است (جدول ۴-۱۴ را ببینید). مقدار پیش‌گویی کننده منفی نسبت موارد با نتیجه تست غربالگری منفی است که جنین آنها سالم بوده است (یولوئید). از آنجا که شیوع آنالوئیدی بسیار کم است، مقدار پیش‌گویی کننده منفی تمام تست‌های غربالگری آنالوئیدی معمولاً بیشتر از ۹۹ درصد است (۲۰۱۵، Norton؛ ۲۰۱۵، Gil).

■ تست‌های سنتی غربالگری آنالوئیدی

این تست‌های غربالگری چندین مارکر یا آنالیت دارند و تست‌های سنتی یا رایج نیز گفته می‌شوند تا از غربالگری براساس DNA

جدول ۱۴-۳. اجزای مشاوره‌ای غربالگری آنالوئیدی
۱- تمامی زنان باردار سه رویکرد دارند: غربالگری، تست‌های تشخیصی و فاقد غربالگری یا بررسی آزمایشگاهی
۲- اهداف از تست‌های غربالگری بدست آوردن اطلاعات است نه نوشتن یک نوبه عملی.
تست‌های تشخیصی بی‌خطر و مؤثر هستند و اطلاعاتی را به ما می‌دهند که غربالگری نمی‌دهد.
۳- تفاوت بین تست غربالگری و تست تشخیصی
غربالگری ارزیابی می‌کند که آیا بارداری در معرض خطر است و میزان ریسک آن چقدر است.
میزان تشخیص، میزان موارد منفی کاذب و مثبت کاذب را مشخص می‌کند.
غربالگری DNA خارج سلولی همیشه نتیجه‌بخش نیست.
تصمیمات غیرقابل بازگشت مدیریتی نباید براساس نتایج تست‌های غربالگری گرفته شود.
با یک نتیجه غربالگری مثبت، تست تشخیصی در صورتی توصیه می‌شود که بیمار بخواهد بداند که آیا جنین مبتلا شده یا خیر.
۳- اطلاعات پایه در مورد هر وضعیت که با تست‌های غربالگری تحت بررسی قرار می‌گیرند، فراهم می‌شود (شیوع، ناهنجاری‌های همراه، پروگنوز) و محدودیت‌های تست‌های غربالگری.
فواید تشخیصی شامل شناسایی زودرس ناهنجاری‌های همراه در موارد تریزومی ۱۸ یا ۱۳، در صورتی که عوارضی مثل محدودیت رشد یا ضریب نامنظم قلب جنین وجود داشته باشد تشخیص بر مدیریت بارداری تأثیر می‌گذارد.
در آنالوئیدی‌های کروموزوم جنینی، بروز فنوتیپی بسیار گسترده است. بعضی از آنها آنقدر خفیف هستند که تشخیص داده نمی‌شوند.
۴- خطر پیشگیرانه بیماری برای آنالوئیدی جنینی بر عملکرد یا انتخاب تست‌های غربالگری وی تأثیر می‌گذارد.
اطلاعات خطر وابسته به سن در جداول مرجع یافت می‌شوند.
اگر بیمار جنین قبلی مبتلا به تریزومی اتوزومی، جابجایی روبر تسونی یا اختلالات کروموزومی دیگر داشته باشد، ارزیابی‌های دیگر و مشاوره پیشنهاد می‌شود.

به صورت یکنواخت افزایش یافته و از فقط ۲۵ درصد با AFP سرمی تنها به بیشتر از ۹۰ درصد با غربالگری متوالی یا مداخله‌ای رسیده است.

از ویژگی‌های کلیدی دیگر میزان مثبت کاذب است که درصد بارداری‌های غیرمبتلا را نشان می‌دهد که غربالگری آنها مثبت

جدول ۱۴-۴. ویژگی‌های تست‌های غربالگری برای تریزومی ۲۱ در تک قلوها

تست غربالگری	میزان تشخیص	میزان مثبت کاذب	ارزش پیش‌گویی کننده مثبت ^a
غربالگری چهار تایی: AFP, hCG, استریول, اینهیبین	۸۰-۸۲٪	۵٪	۳٪
غربالگری سه ماهه اول: PAPP-A, hCG, NT	۸۰-۸۴٪	۵٪	۳-۴٪
NT سه ماهه اول به تنهایی	۶۴-۷۰٪	۵٪	
غربالگری مداخله‌ای: غربالگری متوالی: گام به گام مشروط	۹۴-۹۶٪ ۹۲٪ ۹۱٪	۵٪ ۵/۱٪ ۴/۵٪	۵٪ ۵٪ ۵٪
غربالگری DNA خارج سلولی: نتایج مثبت کسر جنینی کم یا فاقد نتیجه	۹۹٪ -	۰/۱٪ ۴-۸٪	جدول ۱۴-۵ ۴٪

a. ارزش پیش‌گویی کننده مثبت جمعیت کلی مطالعه شده را نشان می‌دهد و به هر بیمار به صورت فردی اطلاق نمی‌شود.
AFP = آلفا-فیتوپروتئین، hCG = گنادوتروپین جفتی انسانی، NT = ترانس لوسنسی گردنی، PAPP-A = پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری.

توزیع سطوح آنالیت را طبیعی کرده و مقایسه نتایج بین آزمایشگاه‌ها و جمعیت‌های مختلف را امکان‌پذیر می‌کند. نتیجه غربالگری آنالوئیدی براساس آنالیت بر پایه نسبت احتمالی ترکیب می‌باشد و احتمال خطر وابسته به سن مادر در این میزان ضرب می‌شود. این اصل به طور مشابه با مارک‌های سونوگرافیک خاصی که در ادامه بحث می‌شود به احتمال خطر سندرم داون جنینی اشاره می‌کند. هر خانم باردار با یک احتمال خطر خاص برای تریزومی ۲۱ و تریزومی ۱۸ و یا در سه ماهه اول برای تریزومی ۱۸ یا ۱۳ در بعضی از موارد مشخص می‌شود. نتیجه به صورت نسبتی که نشان‌دهنده مقادیر پیش‌گویی کننده مثبت است، بیان می‌شود.

آنچه مهم است اینکه هر تست غربالگری دارای مقداری از پیش تعیین شده است که در آن مقدار یا بالاتر از آن تست «مثبت» یا غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شود. این حد آستانه در تست‌های سه ماهه دوم به صورت سنتی در نقطه خطر سندرم

خارج سلولی تمایز داده شوند. سه نوع از این تست‌ها وجود دارد، غربالگری‌های سه ماهه اول، غربالگری سه ماهه دوم و غربالگری‌های ترکیبی سه ماهه اول و دوم. اگر تست جزء سه ماهه اول را داشته باشد، تقریباً همیشه اندازه‌گیری ترانس لوسنسی گردنی را که در ادامه بحث می‌شود، داراست.

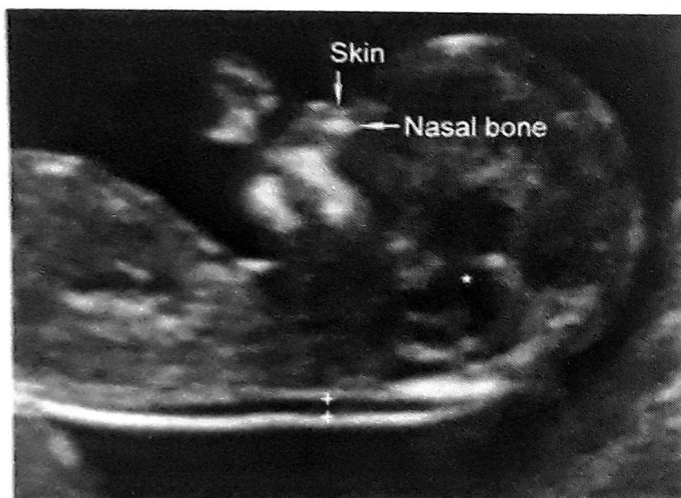
هر آنالیت سرمی مادر به عنوان یک غلظت اندازه‌گیری می‌شود. مثلاً نانوگرم در میلی متر AFP. سطح سرمی به مضرب میانه (MoM) تبدیل می‌شود که تحت تأثیر عواملی مثل سن مادر، وزن مادر و سن بارداری می‌باشد. اندازه ترانس لوسنسی گردن با CRL (طول سری - دمی) افزایش پیدا می‌کند و بنابراین میزان آن با CRL تنظیم می‌شود و به صورت MoM گزارش می‌شود. آنالیت AFP با نژاد و قومیت مادر و وجود دیابت مادر تغییر می‌کند و تمام این موارد بر محاسبه احتمال نقص لوله عصبی و آنالوئیدی تأثیر می‌گذارند (Huttley, ۲۰۰۴; ۱۹۸۸, Greene). گزارش این نتایج به صورت MoM جمعیت سالم،

جدول ۵-۱۴. مقادیر پیش‌گویی کننده مثبت غربالگری DNA خارج سلولی برای تریزومی‌های اتوزومی اختلالات کروموزوم جنسی

سن مادر	تریزومی ۲۱	تریزومی ۱۸	تریزومی ۱۳	۴۵,X	۴۷,XYY
۲۰	٪۴۸	٪۱۴	٪۶	٪۴۱	٪۲۹
۲۵	٪۵۱	٪۱۵	٪۷	٪۴۱	٪۲۹
۳۰	٪۶۱	٪۲۱	٪۱۰	٪۴۱	٪۲۹
۳۵	٪۷۹	٪۳۹	٪۲۱	٪۴۱	٪۳۰
۴۰	٪۹۳	٪۶۹	٪۵۰	٪۴۱	٪۵۲
۴۵	٪۹۸	٪۹۰	NA	٪۴۱	٪۷۷

NA=موجود نیست. NIPT=تست پره‌ناتال غیرتهاجمی

مقادیر پیش‌گویی کننده مثبت با استفاده از غربالگری DNA خارج سلولی / NIPT به‌دست آمده است.



تصویر ۲-۱۴. تصویر سائیتال یک جنین ۱۲ هفته‌ای سالم که نحوه‌ی قرارگیری صحیح کالپر (+) جهت اندازه‌گیری ترانس لوسنسی گردنی را نشان می‌دهد. استخوان بینی جنین و پوست روی آن نشان داده شده است. نوک بینی و بطن‌های سوم و چهارم (ستاره) از دیگر علائم راهنمایی هستند که باید در تصویر استخوان بینی دیده شوند؛ این علائم در این تصویر نیز دیده می‌شوند.

ترانس لوسنسی گردنی (NT) ترانس لوسنسی گردنی عبارت است از بیشترین ضخامت ناحیه زیر جلدی ترانس

داون در خانمی با سن ۳۵ سال تنظیم شده است و تقریباً ۱ در ۲۷۰ در سه ماهه دوم می‌باشد (جدول ۱-۱۴). حد آستانه که برای غربالگری مثبت در نظر گرفته می‌شود، نشان‌دهنده مقادیر آزمایشگاهی است ولی گاهی مشکل‌ساز است چرا که ارتباطی با ترجیحات بیمار ندارد. اما، نتایج غربالگری مثبت بر آنچه بیمار را «در معرض خطر» قلمداد می‌کند، تأثیر می‌گذارد، مشاوره ژنتیک رسمی دریافت می‌کند و تست‌های تشخیصی با نمونه‌برداری از پرزهای جفتی یا آمنیوسنتز انجام می‌دهد. بنابراین، لازم است قبل از انجام غربالگری، پزشک در مورد ترجیحات بیمار با وی صحبت می‌کند.

غربالگری آنپلوئیدی در سه ماهه اول

این غربالگری، غربالگری ترکیبی سه ماهه اول نیز نام دارد. که شامل دو آنالیت سرم مادری، گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) و پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (PAPP-A) می‌باشد که با اندازه سونوگرافی ترانس لوسنسی گردنی (NT) ترکیب شده است. بین هفته‌های ۱۱ و ۱۴ بارداری انجام می‌شود. در سندرم داون جنینی، سطح β -hCG آزاد سرمی در سه ماهه اول بالاتر است و سطح PAPP-A پائین‌تر می‌باشد. در تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸، هر دو آنالیت پائین‌تر می‌باشد (Malone, ۲۰۰۵b; Malone, ۲۰۰۰; Cuckle).

جدول ۱۴-۶. حالات همراه با افزایش AFP در سرم مادر

تخمین سن بارداری کمتر از حد واقعی
بارداری چندقلویی
مرگ جنین
نقایص لوله عصبی
گاستروشیزی
امفالوسل
هیگرومای کیستیک
انسداد روده یا مری
نکروز کبد
ناهنجاری‌های کلیوی - کلیه‌های پلی کیستیک، آنزیمی کلیه
نفروز مادرزادی، انسداد مجرای ادراری
اکستروفی کلوآک
استخوان سازی ناقص (osteogenesis imperfecta)
تراتوم ساکروکوکسیژنال
نقایص مادرزادی پوست
کیست‌های پیلونیدال
کوریوآنژیوم جفت
ترومبوز بین پرزی جفت
کنده شدن جفت
اولیگوهایدرآمیوس
پره‌اکلامپسی
محدودیت رشد جنین
تراتوم یا هیاتوم مادر

(Malone, ۲۰۰۵a).

افزایش ضخامت NT، همچنین با دیگر آنوپلوئیدی‌ها، سندرم‌های ژنتیکی و نقایص مادرزادی مختلف به خصوص ناهنجاری‌های قلبی جنینی همراه است (Simpson؛ ۲۰۰۷). به همین دلیل، اگر اندازه NT، ۳ میلی‌متر یا بیشتر باشد، بعید است که احتمال آنوپلوئیدی با استفاده از ارزیابی آنالیت سرمی طبیعی باشد (Comstock، ۲۰۰۶). به همین دلیل، اگر اندازه NT حداقل ۳mm یا بیشتر از صدک ۹۹ باشد، بیمار باید مشاوره شده و سونوگرافی و اکوکاردیوگرافی جنینی انجام شود. به علاوه، مادر باید برای غربالگری DNA خارج سلولی و تشخیصی پره‌ناتال ارجاع داده شود (ACOG، ۲۰۱۶c).

برای دقیق بودن تشخیص آنوپلوئیدی، تصویربرداری از NT و اندازه‌گیری آن باید با دقت بالایی انجام شود. این امر، منجر به آموزش و گواهی استاندارد، و برنامه‌های جاری بازنگری کیفیت شده است. در ایالات متحده، آموزش، صدور گواهی و کنترل، از طریق برنامه کنترل کیفیت ترانس لوسنسی گردنی^۲ (NTQR) انجام می‌شود. آموزش از طریق بنیاد طب جنین^۳ نیز امکان‌پذیر است.

تأثیر غربالگری در سه ماهه نخست. قبل از آنکه غربالگری سه ماهه اول به صورت گسترده استفاده شود، چهار تحقیق آینده‌نگر بزرگ انجام شد که در مجموع بیشتر از ۱۰۰۰۰۰ بارداری را شامل می‌شد (Reddy، ۲۰۰۶). وقتی میزان مثبت کاذب بر ۵ درصد تنظیم شد، میزان کلی برای تشخیص تریزومی ۲۱، ۸۴ درصد بود که با غربالگری تست چهارگانه قابل مقایسه بود (جدول ۱۴-۴). در مقایسه با هفته ۱۳، اگر این غربالگری در هفته ۱۱ انجام شود، نرخ تشخیص در حدود ۵ درصد بالاتر خواهد بود و هنگامی که هیگروم سیستیک به صورت جداگانه مورد آنالیز قرار گرفت نتیجه کمی کاهش یافت، حدوداً ۸۰ تا ۸۲ درصد (Malone، ۲۰۰۵a). در یک تحقیق چند مرکزی، غربالگری سه ماهه اول تقریباً ۸۰ درصد جنین‌های

لوسنتی که بین پوست و بافت نرم پوشاننده‌ی خلف مهره‌های گردنی جنین واقع شده است (تصویر ۲-۱۴). افزایش ضخامت NT، به خودی خود ناهنجاری محسوب نمی‌شود؛ اما نشان‌دهنده افزایش یافتن خطر است. ترانس لوسنسی گردنی، زمانی که طول سر تا سرین^۱ بین ۳۸ تا ۴۵ و ۸۴ میلی‌متر است، در صفحه سائیتال اندازه‌گیری می‌شود. حد پائین آن براساس قوانین هر آزمایشگاهی متفاوت است. ضوابط ویژه اندازه‌گیری NT در جدول ۴-۱۰ فهرست شده‌اند. در صورت امکان، تمایز افزایش اندازه NT از هیگروم سیستیک کمک کننده است. هیگروم سیستیک ناهنجاری وریدی لنفاوی است که به صورت فضایی هیپو اکو خلف گردن مشخص می‌شود و در طول پشت گسترده شده است (شکل ۲۲-۱۰). احتمال آنوپلوئیدی در این ناهنجاری وقتی در سه ماهه اول تشخیص داده شود ۵ برابر بیشتر است

1- Crown-rump length

2- Nuchal Translucency Quality Review

3- Fetal Medicine Foundation

آن است که از لحاظ بالینی برای استفاده به عنوان تست غربالگری مناسب باشند.

آسپرین با دوز کم برای جلوگیری از پره‌اکلامپسی زودرس در زنانی که به دلیل متوسط فشارخون شریانی، مقادیر داپلر شریان رحمی و سطوح PAPP-A در معرض خطر شناخته می‌شوند، مورد توجه قرار گرفته است اما، این مشاهدات مقدماتی هستند (Park, ۲۰۱۵).

غربالگری آنوپلوئیدی در سه ماهه دوم

امروزه، تنها تست نشانگر چندگانه که به وفور در ایالات متحده در سه ماهه دوم استفاده می‌شود، نشانگر چهارگانه یا تست غربالگری "quad" است. این تست در هفته ۱۵ تا ۲۱ بارداری انجام می‌شود و مقادیر آن براساس هر آزمایشگاه متفاوت است. در بارداری‌های متبلا به سندرم داون جنینی سطح AFP سرم مادری کاهش یافته است، hCG بالاتر است، استریول کونژوگه پائین‌تر و سطوح اینهیپین دیمریک بالاتر است. هنگامی که غربالگری quad برای اولین بار توضیح داده شد، میزان تشخیص سندرم داون تقریباً ۷۰ درصد بود. اما تا اوایل دهه ۲۰۰۰، میزان تشخیص گزارش شده در دو تحقیق آینده‌نگر بزرگ به ۸۱ تا ۸۳ درصد بهبود پیدا کرد و میزان مثبت ۵ درصد دارد (۲۰۰۳، ۱۹۹۶، Wald؛ Malone, ۲۰۰۵b). میزان تشخیص بهبود یافته برای تعیین دقیق سن بارداری با سونوگرافی قابل استناد است (حداقل تا قسمتی). در مطالعه مروری بر روی بیش از ۵۰۰۰۰۰ بارداری که تحت غربالگری چهارتایی با برنامه غربالگری چهارتایی پره‌ناتال کالیفرنیا قرار می‌گیرند، تشخیص تریزومی ۲۱ با ارزیابی سن بارداری با سونوگرافی ۷۸ درصد بود ولی تنها ۶۷ درصد موارد براساس محاسبه LMP تنها مبتلا بودند (۲۰۱۱، Kazerouni).

همانند غربالگری سه ماهه نخست، نرخ تشخیص آنوپلوئیدی در زنانی که هنگام وضع حمل کمتر از ۳۵ سال دارند، کمی پایین‌تر و در آنهایی که بیشتر از ۳۵ سال دارند کمی بالاتر است. اگر غربالگری سرم در سه ماهه دوم، در بارداری‌های دوقلویی استفاده شود، نرخ تشخیص آنوپلوئیدی به طرز قابل توجهی پایین‌تر خواهد بود (Vink, ۲۰۱۲). نرخ تشخیص برای تریزومی ۱۸ نیز همانند سندرم داون بوده و نرخ مثبت کاذب، تنها

مبتلا به تریزومی ۲۱، ۸۰ درصد جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸ و ۵۰ درصد موارد تریزومی ۱۳ را تشخیص داد (۲۰۱۵، Norton).

به‌عنوان یک نشانگر منفرد، NT تقریباً دو سوم موارد جنین‌های مبتلا به سندرم داون با میزان مثبت کاذب ۵ درصد را شناسایی می‌کند (Malone, ۲۰۰۵b). اما، NT معمولاً تنها در غربالگری بارداری چند قلویی به‌عنوان نشانگری منفرد استفاده می‌شود (در مواردی که غربالگری سرمی دقت کمتری دارد و یا موجود نیست). توزیع NT در دوقلوها و تک‌قلوها فرقی ندارد (Cleary-Goldman, ۲۰۰۵).

در بارداری‌هایی دوقلویی، سطح سرمی β -hCG آزاد و PAPP-A، در مقایسه با بارداری‌های تک‌قلویی تقریباً دو برابر می‌شود (Vink, ۲۰۱۲). حتی با استفاده از نمودارهای مخصوص، نتیجه غربالگری در دوقلوهای دو کوریونی نرمال، تمایل به طبیعی شدن دارد؛ بنابراین، نرخ تشخیص آنوپلوئیدی حداقل ۱۵ درصد کمتر خواهد بود (Bush, ۲۰۰۵).

سن مادر بر عملکرد آزمون غربالگری آنوپلوئیدی در سه ماهه نخست، تأثیر می‌گذارد. در کارآزمایی‌های آینده‌نگر، نرخ تشخیص سندرم داون به وسیلهٔ تست غربالگری مرکب سه ماهه نخست، در زنانی که هنگام وضع حمل، کمتر از ۳۵ سال سن داشته‌اند، ۶۷ تا ۷۵ درصد بوده است؛ که ۱۰ درصد از نرخ تشخیص کلی در این مطالعات کمتر است (Malone, ۲۰۰۵b؛ Wapner, ۲۰۰۳). با این حال، نرخ تشخیص سندرم داون در زنانی که هنگام تولد بیش از ۳۵ سال سن داشته‌اند، ۹۰ تا ۹۵ درصد بود، گرچه نرخ مثبت کاذب نیز بالاتر بوده و به ۱۵ تا ۲۲ درصد رسیده است.

ناهنجاری‌های غیر قابل توجیه آنالیت‌ها در سه

ماهه نخست. ارتباط قابل توجهی بین سطح سرمی PAPP-A کمتر از صدک پنجم، و تولد پره‌ترم، محدودیت رشد، پره‌اکلامپسی، و مرگ جنینی دیده می‌شود (Dugoff, ۲۰۰۴؛ Jelliffe-Pawlowski, ۲۰۱۵؛ Cignini, ۲۰۱۶). به طور مشابه، سطوح پایین β -hCG آزاد، با مرگ جنینی مرتبط است (Goetzl, ۲۰۰۴). حساسیت و ارزش اخباری مثبت این نشانگرها کمتر از

۰/۵ درصد است (Benn, ۱۹۹۹).

گرچه تست غربالگری مارکر ۴ تایی برای غربالگری سندرم داون و تریزومی ۱۸ استفاده می‌شود، بارداری‌های مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی دیگر نیز ممکن است شناسایی شوند. برنامه غربالگری پره‌ناتال کالیفرنیا نتایج غربالگری نشانگان ۴ تایی را در ۹۶ درصد موارد تریپلوئیدی، ۷۵ درصد سندرم ترنر (۴۵X)، ۴۴ درصد تریزومی ۱۳ و بیشتر از ۴۰ درصد اختلالات کروموزومی اصلی دیگر غیرطبیعی بودند (Kazerooni, ۲۰۱۱). گرچه خطر اختصاصی برای این آنالوئیدی‌ها براساس نتایج آزمایشات ارزیابی نمی‌شود، اطلاعات ممکن است در رابطه با خانم‌هایی باشد که آمنیوسنتز برای آنها انجام می‌شود.

غربالگری نشانگان چهارتایی در غربالگری سه ماهه اول از نقطه نظر تشخیص تریزومی ۲۱ یا تریزومی ۱۸ فایده‌ای ندارد. به‌عنوان یک تست منفرد، این تست معمولاً زمانی استفاده می‌شود که خانمی مراقبت را تا سه ماهه دوم شروع نکرده باشد و یا اگر غربالگری سه ماهه اول موجود نباشد. در سال ۲۰۰۱، زنانی که مراقبت پره‌ناتال را بعد از سه ماهه اول شروع کرده باشند نزدیک ۲۵ درصد بارداری‌ها را در ایالات متحده تشکیل می‌دادند. همانطور که قبلاً بحث شد، غربالگری ترکیبی سه ماهه اول و دوم میزان تشخیص آنالوئیدی را حتی بیشتر از این مقدار نیز نشان می‌دهد.

افزایش سطح AFP در سرم مادر: غربالگری نقص لوله عصبی. تمام زنان باردار باید در سه ماهه دوم از نظر نقائص جنین لوله عصبی باز به روش غربالگری MSAFP و یا سونوگرافی تحت غربالگری قرار گیرند (ACOG, ۲۰۱۶c). اندازه‌گیری سطح MSAFP بین هفته ۱۵ و ۲۰ بارداری به‌عنوان بخشی از مراقبت روتین پره‌ناتال به‌مدت بیشتر از ۳۰ سال پیشنهاد شده بود. از آنجا که AFP پروتئین اصلی در سرم جنین است، مشابه با آلبومین در کودکان یا بالغین می‌باشد، سطح نرمال آن بین سطح سرمی مادر و پلاسمای جنین به میزان ۱:۵۰۰۰۰ است. نقایص پوشش جنینی مثل لوله عصبی و نقایص دیواره شکم سبب نشت AFP بداخل مایع آمنیون و افزایش بارز آن در

سطوح سرمی مادر می‌گردد. مقدار AFP در دوره غربالگری حدوداً ۱۵ درصد در هفته افزایش می‌یابد (Knight, ۱۹۹۲). در صورتی که CRL در سه ماهه اول یا قطر بی‌پریتال در سه ماهه دوم با سن بارداری بیشتر از یک هفته متفاوت باشد، معمولاً باید MoM را مجدداً محاسبه کرد.

با استفاده از سطح MSAFP، MoM ۲/۵ حد بالای نرمال، میزان تشخیص نقایص لوله عصبی حداقل ۹۰ درصد برای انانسفالی و ۸۰ درصد برای اسپینابیفیدا با میزان موارد مثبت ۳ تا ۵ درصد است (Milunsky, ۲۰۰۴؛ ACOG, ۲۰۱۶a). مقادیر آستانه غربالگری بالاتر در بارداری‌های دوقلو استفاده می‌شود (Cuckle, ۱۹۹۰).

در حقیقت تمام موارد انانسفالی و بسیاری از موارد اسپینابیفیدا طی معاینات سونوگرافیک استاندارد سه ماهه دوم مورد شک قرار گرفته یا تشخیص داده می‌شوند (۲۰۰۶، Dashe). بیشتر مراکز امروزه از سونوگرافی هدفمند به‌عنوان اولین روش برای ارزیابی سطوح افزایش یافته MSAFP و تست‌های انتخابی تشخیصی پره‌ناتال برای نقایص لوله عصبی استفاده می‌کنند (فصل ۱۰) در صورتی که سونوگرافی تخصصی در دسترس نباشد و نتوان میلو مننگوسل را کنار گذاشت، آمنیوسنتز برای اندازه‌گیری سطح AFP و استیل کولین استراز مایع آمنیوتیک انجام می‌شود. به این معنی که تصویربرداری اضافه قبل از تثبیت تشخیصی توصیه می‌شود تا سایر ناهنجاری‌ها یا وضعیت‌های منجر شونده به افزایش سطح این آنالیت‌ها در مایع آمنیوتیک بررسی شوند (جدول ۱۴۶). ویژگی‌های یافته‌های سونوگرافیک نقایص لوله عصبی جنینی در فصل ۱۰ مرور شده‌اند. جراحی جنین برای میلو مننگوسل در فصل ۱۶ بحث شده‌اند.

ناهنجاری‌های غیر قابل توجه آنالیت‌ها در سه ماهه دوم. مقدار پیشگویی کننده مثبت سطح افزایش یافته MSAFP تنها ۲ درصد است. تقریباً ۹۸ درصد بارداری‌هایی که سطح MSAFP آنها به ۲/۵ MoM می‌رسد علتی نیز از نقص لوله عصبی دارند. بنابراین مشاوره نه تنها برای اطلاع‌رسانی بیمار در مورد فواید و محدودیت‌های سونوگرافی تخصصی در تشخیص

سیستم عصبی مرکزی، قلب، کلیه، و اندام‌ها، اندام تناسلی مبهم، و محدودیت رشد جنینی مرتبط باشد. به همین دلیل، جامعهٔ طبیبی مادر و جنین^۱ توصیه می‌کند، که اگر سطح استریول کمتر از MoM ۰/۲۵ باشد، سونوگرافی انجام شود (Dugoff, ۲۰۱۰). اگر ناهنجاری‌ها شناسایی شوند، سطح بالای ۷-دهیدروکلسترول در مایع آمنیوتیک می‌تواند تشخیص را تأیید کند.

۲. کمبود استروئید سولفات، که ایکتیوز وابسته به X نیز نامیده می‌شود. این وضعیت به طور معمول، منفرد است؛ اما می‌تواند در زمینهٔ یک سندرم حذف ژن‌های مجاور رخ دهد (فصل ۱۳). در این موارد، این وضعیت ممکن است با سندرم Kallmann، کوندروپلازی پونکتاتا، و/یا عقب‌ماندگی ذهنی مرتبط باشد (Langlois, ۲۰۰۹). اگر سطح استریول کمتر از MoM ۰/۲۵، و جنین مذکر باشد، ممکن است برای بررسی جایگاه ژن استروئید سولفات بر روی کروموزوم X هیبریدسازی فلورسانس درجا^۲، یا CMA مدنظر قرار گیرد.

غربالگری متوالی و یکپارچه

همانطور که در جدول ۴-۱۴ نشان داده شده است، در صورتی که غربالگری سه ماهه اول و دوم با هم ترکیب شود، تشخیص آنپلوئیدی به میزان قابل ملاحظه‌ای بهبود پیدا می‌کند. گزینه‌های تست غربالگری ترکیبی نیازمند هماهنگی بین پزشک و آزمایشگاه است. به‌خصوص در صورتی که نمونه دوم لازم باشد، باید در سن بارداری مناسب گرفته شود و به همان آزمایشگاه فرستاده شود و با نتایج سه ماهه اول بررسی شود. اجزاء سه ماهه اول و دوم نمی‌تواند به‌صورت مستقل انجام شوند چرا که هر جزء نتایج مثبت دارد و سپس ارزیابی دقیق خطر ممکن است مشکل‌ساز باشد.

سه استراتژی برای غربالگری وجود دارد:

۱. غربالگری یکپارچه^۳، نتایج آزمون‌های غربالگری سه

نوعی لوله عصبی بلکه برای مرور وضعیت‌های متعدد دیگر ضروری است. بعضی از اینها شامل ناهنجاری‌های جنینی، اختلالات جفت و عوارض جانبی مرتبط با افزایش سطوح MSAFP می‌باشند (جدول ۱۴-۶). احتمال یکی از این اختلالات یا عارضه جانبی بارداری در غیاب پیامدهای ناهنجاری شناخته شده به نسبت سطح AFP افزایش پیدا می‌کند. عوارض جانبی شامل محدودیت رشد جنین، پره اکلامپسی، تولد زودرس، مرگ جنین و مرده‌زایی می‌باشد. در صورتی که سطح MSAFP بیشتر از ۷ برابر MoM باشد، بیشتر از ۴۰ درصد بارداری‌ها غیرطبیعی هستند (Reichler, ۱۹۹۴).

ارتباط قابل توجهی بین بالابودن هرکدام از hCG یا اینهین آلفای دایمریک در سه ماهه دوم و نتایج نامطلوب بارداری وجود دارد. نتایج گزارش شده، مشابه نتایج مرتبط با سطوح بالای AFP است. علاوه بر این، زمانی که سطح چندین نشانگر بالاتر باشد، احتمال نتایج نامطلوب افزایش می‌یابد (Dugoff, ۲۰۰۵).

بسیاری از این عوارض احتمالاً به دلیل آسیب جفت یا اختلال عملکرد آن هستند. اما، حساسیت و مقادیر پیشگویی کننده مثبت این نشانگرها آنقدر پائین هستند که برای غربالگری یا مدیریت بارداری مناسب نیستند. هیچ برنامه نظارت خاص مادری یا جنینی برای آنکه پیامد بارداری نتایج مطلوب داشته باشد، یافت نشده است (Dugoff, ۲۰۱۰). در بیمارستان پارکلند، مراقبت پره‌ناتال برای این خانم‌ها انجام نمی‌شود مگر آنکه عوارض خاصی ایجاد شده باشد. علیرغم فهرست گستردهٔ پیامدهای جانبی احتمالی، مطمئناً بیشتر بانوانی که افزایش غیرقابل توجیه در سطوح این آنالیت‌ها را دارند، پیامدهای نرمال دارند.

سطوح پایین استریول در سرم مادر. سطوح استریول کمتر از MoM ۰/۲۵ در سرم مادر، با دو وضعیت نادر اما مهم، مرتبط است.

۱. سندرم Smith-Lemli-Optiz یک وضعیت اتوزومی مغلوب است که از مشخصات آن جهش در ژن ۷-دهیدروکلسترول ردوکتاز است. این سندرم ممکن است با ناهنجاری‌های

1- Society for Maternal-Fetal Medicine
2- Fluorescence in situ hybridization
3- Integrated screening

ماهه اول و سه ماهه دوم، را ترکیب می‌کند. این روش شامل ترکیب اندازه‌گیری NT در جنین و سطوح آنالیت‌های سرم در هفته‌های ۱۱ تا ۱۴ بارداری مضاف بر سطوح نشانگرهای چهارگانه در هفته‌های ۱۵ تا ۲۱ می‌شود. سپس خطر آنوپلوئیدی با توجه به این هفت پارامتر محاسبه می‌شود. همان‌طور که انتظار می‌رود، غربالگری یکپارچه، بالاترین نرخ تشخیص سندرم داون را دارد (نرخ تشخیص ۹۴ تا ۹۶ درصد و نرخ مثبت کاذب ۵ درصد) (جدول ۴-۱۴ را ببینید). اگر اندازه‌گیری NT مقدور نباشد، از غربالگری یکپارچه ی سرم، که شامل هر شش نشانگر سرمی می‌شود، برای محاسبه‌ی خطر استفاده می‌شود. با این وجود، تأثیر این روش کمتر است و میزان تشخیص سندرم داون ۸۵ تا ۸۸ درصد می‌باشد (Malone, ۲۰۰۵b).

در مطالعه جمعیتی بر روی ۴۵۰۰۰۰ بارداری در برنامه غربالگری پره‌ناتال کالیفرنیا، غربالگری یکپارچه ۹۴ درصد جنین‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ و ۹۳ درصد جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸ را تشخیص داد (Baer, ۲۰۱۵). به‌علاوه، نتایج غربالگری در ۹۳ درصد موارد تریزومی ۱۳ و ۹۱ درصد تریپلوئیدی و ۸۰ درصد موارد سندرم ترنر بود. زنانی که غربالگری یکپارچه و نیز غربالگری DNA خارج سلولی را انجام داده بودند، از این اطلاعات سود بردند.

۲. غربالگری متوالی^۱، نتیجه غربالگری سه ماهه نخست را روشن می‌سازد. اگر میزان خطر محاسبه شده بالاتر از حد آستانه اختصاصی باشد، مادر تحت مشاوره قرار گرفته و تست‌های تشخیصی را انجام می‌دهد. دو استراتژی در این دسته جای می‌گیرند:

- در غربالگری متوالی گام به گام، به زنانی که نتیجه غربالگری سه ماهه نخستشان، خطر سندرم داون را بیش از یک حد آستانه‌ی مشخص، نشان می‌دهد، آزمایش‌های تهاجمی پیشنهاد می‌شود؛ سایر زنان غربالگری‌های سه ماهه دوم را انجام می‌دهند. با استفاده از داده‌های تحقیقات ارزیابی خطرات سه ماهه اول و دوم (FaSTER)^۲، وقتی آستانه سه ماهه اول تقریباً ۱:۳۰ تنظیم شود و آستانه کلی ۱:۲۷۰ باشد، غربالگری متوالی گام به گام میزان بارداری مبتلا به سندرم داون را در ۹۲ درصد موارد تشخیص می‌دهد و میزان موارد مثبت کاذب آن ۵ درصد است (جدول ۴-۱۴) (Cuckle, ۲۰۰۸).

- در غربالگری متوالی مشروط، زنان به گروه‌های پرخطر، کم‌خطر و گروه با خطر متوسط تقسیم می‌شوند. به افرادی که دارای بالاترین سطح خطر هستند (برای مثال خطر < ۱:۳۰)، آزمون‌های تهاجمی پیشنهاد می‌شود. در گروه متوسط (که خطر بین ۱:۳۰ و ۱:۱۵۰۰ است)، غربالگری سه

در مطالعه جمعیتی بر روی ۴۵۰۰۰۰ بارداری در برنامه غربالگری پره‌ناتال کالیفرنیا، غربالگری یکپارچه ۹۴ درصد جنین‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ و ۹۳ درصد جنین‌های مبتلا به تریزومی ۱۸ را تشخیص داد (Baer, ۲۰۱۵). به‌علاوه، نتایج غربالگری در ۹۳ درصد موارد تریزومی ۱۳ و ۹۱ درصد تریپلوئیدی و ۸۰ درصد موارد سندرم ترنر بود. زنانی که غربالگری یکپارچه و نیز غربالگری DNA خارج سلولی را انجام داده بودند، از این اطلاعات سود بردند.

■ غربالگری به کمک DNA خارج سلولی

این روش در سال ۲۰۱۱ معرفی شد و به‌طور کامل الگوی غربالگری پره‌ناتال را تغییر داد. در این روش از قطعات DNA که در اصل از تروفوبلاست‌های آپیتوز مشتق می‌شوند استفاده می‌شود. این سلول‌ها، سلول‌های جفتی هستند که دچار مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، شده‌اند. بنابراین، اصطلاح DNA جنینی خارج سلولی تقریباً اصطلاحی اشتباه است. غربالگری به سن بارداری وابسته نیست و در هر زمانی بعد از هفته ۹ تا ۱۰ بارداری قابل انجام است. نتایج در مدت ۷ تا ۱۰ روز موجود هستند (ACOG, ۲۰۱۷c). امروزه سه نوع ارزیابی موجود است: توالی کامل ژنوم، که توالی شدیداً موازی یا Shotgun نیز گفته می‌شود؛ توالی هدفمند یا انتخابی کروموزومی و آنالیز

1- Sequential screening

2-First- and Second- Trimester Evaluation of Risk

بی مور قیسم نوکلئوتیدی منفرد.

کارایی غربالگری DNA خارج سلولی عالی است. در مطالعاتی که بر روی ۳۷ مطالعه بر بارداری‌های بسیار پرخطر انجام شد، حساسیت تجمعی تشخیص سندرم داون ۹۹ درصد و تریزومی‌های ۱۸ و ۱۳ به ترتیب ۹۶ و ۹۱ درصد بود. برای هر کدام از این تریزومی‌های اتوزومی، اختصاصیت تست ۹۹/۹ درصد بود. بنابراین، بیشتر بارداری‌های طبیعی نتایج تست غربالگری طبیعی داشتند. DNA خارج سلولی ۹۰ درصد موارد سندرم ترنر (۴۵X) و ۹۳ درصد موارد آنپلوئیدی‌های کروموزوم جنینی بجز ۴۵X را نیز تشخیص می‌دهد (Gil, ۲۰۱۵). میزان موارد مثبت کاذب برای هر آنپلوئیدی که تست غربالگری در آن انجام شده است، تجمعی است ولی معمولاً تنها ۰/۵ تا ۱ درصد می‌باشد. در نتیجه، غربالگری DNA خارج سلولی به‌عنوان تست غربالگری در کسانی که در معرض خطر تریزومی‌های اتوزومی جنینی هستند توصیه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷c)؛ جامعه پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۵). این موارد شامل گروه‌های زیر می‌شود:

۱. زنانی که در زمان وضع حمل ۳۵ سال یا بیشتر داشته باشند.
۲. کسانی که نتیجه غربالگری سه ماهه اول، دوم یا غربالگری ترکیبی سه ماهه اول و دوم از نظر آنپلوئیدی، غیرطبیعی بوده است
۳. زنانی که یافته‌های سونوگرافیک، با نشانگرهای مینور آنپلوئیدی در جنین آنها دارند.
۴. زنانی که سابقه بارداری‌های مبتلا به تریزومی اتوزومی داشته‌اند
۵. در صورتی که بیمار یا شوهر وی حامل یک جابجایی متعادل رابرتسونی باشند، که نشان دهنده افزایش خطر ابتلای جنین به تریزومی ۲۱ و ۱۳ است

DNA خارج سلولی برای غربالگری ثانویه

اگر DNA خارج سلولی به عنوان غربالگری ثانویه متعاقب نتایج تست‌های آزمایشی مثبت سه ماهه اول یا دوم انجام شود، نتیجه طبیعی اطمینان‌بخش نیست. ریسک باقیمانده برای ناهنجاری کروموزومی دو درصد تخمین زده می‌شود (Norton, ۲۰۱۴). در مقایسه با آمنیوسنتز، تخمین زده می‌شود استفاده از غربالگری

DNA خارج سلولی بعد از نتایج غیرطبیعی تست آنالیتی اولیه، کاهش ۲۰ درصدی در تشخیص آنپلوئیدی را سبب شود. این منجر به تشخیص منفی کاذب و آنپلوئیدی‌هایی می‌شود که با غربالگری DNA خارج سلولی قابل تشخیص نبوده است (Davis, ۲۰۱۴; Norton, ۲۰۱۴). به‌علاوه، تشخیص قطعی ممکن است به تأخیر بیفتد و بر مدیریت بارداری تأثیر بگذارد. غربالگری موازی یا همزمان توصیه نمی‌شود و اگر تست غربالگری آنپلوئیدی از هر نوعی نتیجه منفی داشته باشد، غربالگری اضافه ضرورت ندارد (ACOG, ۲۰۱۶b, ۲۰۱۷c).

ارتباط بین مقدار NT افزایش یافته و اختلالات ژنتیکی و ساختمانی جنین پرش‌هایی را پیرامون نقش اندازه‌گیری NT متعاقب غربالگری DNA خارج سلولی برانگیخته است. کالج (۲۰۱۶b) اظهار داشت که اندازه‌گیری NT در زمان غربالگری DNA خارج سلولی ضرورت ندارد ولی سونوگرافی می‌تواند به تأیید تعداد جنین‌ها و قابلیت حیات آنها و تعیین سن بارداری کمک کند. جامعه پزشکی مادر - جنین (۲۰۱۵) اظهار می‌دارد که بعد از نتایج منفی غربالگری DNA خارج سلولی، استفاده‌های دیگر بالینی از اندازه‌گیری NT برای تعیین سایر ناهنجاری‌های کروموزومی یا ساختمانی ناشناخته است ولی به نظر می‌رسد محدود باشد.

غربالگری DNA خارج سلولی در بارداری‌های با میزان خطر پائین

بسیاری از مطالعات بر روی DNA خارج سلولی در بارداری‌های پر خطر هدایت شده است. عملاً، اختلالات کروموزومی آنقدر نادر هستند که حتی مطالعات بزرگ در بارداری‌های کم خطر محتوی موارد ابتلای کمی است. داده‌های موجود پیشنهاد می‌کنند که حساسیت و اختصاصیت بالا برای تشخیص سندرم داون در بارداری‌های کم خطر باقی می‌مانند (Zhang, ۲۰۱۵; Pergament, ۲۰۱۵; Norton, ۲۰۱۵). آنچه مهم است این است که مقدار پیشگویی کننده مثبت غربالگری DNA خارج سلولی هنوز به میزان زیادی بستگی به سن مادر و آنپلوئیدی خاص مورد سؤال دارد. (جدول ۱۴-۵). در خانمی که در ابتدای دهه ۲۰ است، مقدار پیشگویی کننده مثبت تقریباً ۵۰ درصد برای

نتایج غربالگری DNA خارج سلولی تولید نمی‌کند (نتایج no-call مشاوره ژنتیک ضرورت دارد و آمیوسنتز باید انجام شود. اگر بیمار برای تکرار غربالگری انتخاب شود، احتمال نقص غربالگری به ۴۰ درصد می‌رسد (Quezada, ۲۰۱۵; ۲۰۱۴, Dar). سونوگرافی تخصصی توصیه می‌شود، ولی جایگزین آمیوسنتز نیست، چرا که روشن نیست ریسک باقیمانده با یافته‌های سونوگرافی نرمال چه میزان خواهد بود (۲۰۱۷c, ۲۰۱۶b, ACOG). مشاوره قبل از انجام تست می‌بایست شامل احتمال کسر جنینی پائین یا نتیجه no-call و اهمیت بالینی آن باشد.

مقایسه با غربالگری مبتنی بر آنالیت

غربالگری DNA خارج سلولی فواید آشکاری دارد ولی تست «بهتری» نیست چون هیچ تست غربالگری برای تمام ویژگی‌های مشخصه‌اش بهترین تست به شمار نمی‌رود (۲۰۱۶c, ACOG). در مقایسه با تست‌های مبتنی بر آنالیت، مزایای غربالگری DNA خارج سلولی در خانم‌های ۳۵ ساله و بالاتر شامل احتمال کمتر نتایج مثبت کاذب، مقادیر بالاتر پیشگویی کننده مثبت این حقیقت است که نشانگرهای مینور منفرد آنابلوئیدی معمولاً نگران کننده نیستند.

اما تست‌های مبتنی بر آنالیت اغلب مثبت و با دامنه وسیعی از اختلالات کروموزومی هستند، در حالی که غربالگری DNA خارج سلولی برای آنابلوئیدی‌های فردی اختصاصی است (۲۰۱۱, Kazerouni; ۲۰۱۵, Baer). خانم‌های کمتر از ۳۵ سال در معرض خطر کمتری برای تریزومی‌های اتوزومی هستند که در آنها غربالگری DNA خارج سلولی معمولاً انجام شده است. بنابراین، اگر هدف انتخاب تست غربالگری برای تشخیص قسمت اعظم جنین‌های مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی باشد، نتیجه قابل مقایسه است یا حتی در غربالگری متوالی یا یکپارچه کمی بیشتر از غربالگری DNA خارج سلولی می‌باشد (۲۰۱۴, Norton; ۲۰۱۵, Baer).

■ غربالگری به کمک سونوگرافی

سونوگرافی با ارزیابی دقیق سن بارداری، تعیین بارداری چند

تریزومی ۲۱ جنینی، ۱۵ درصد در برای تریزومی ۱۸ و کمتر از ۱۰ درصد برای تریزومی ۱۳ می‌باشد. با این وجود، تصمیم برای مداخله پزشکی غیرقابل بازگشت نباید براساس نتایج این مورد یا سایر تست‌های غربالگری به تنهایی باشد.

محدودیت‌های غربالگری DNA خارج سلولی

اخطارهای مهم در صورت انتخاب غربالگری آنابلوئیدی DNA خارج سلولی لحاظ می‌شوند. از آنجا که منشاء DNA خارج سلولی که آنالیز می‌شود مادری و جفتی است، نتایج نشان‌دهنده جزء DNA جنینی نیست ولی در عوض موزائیسیم جفتی محدود شده، مرگ زودرس قل آنابلوئید در دوقلوها، موزائیسیم مادری یا حتی بدخیمی مخفی مادری را نشان می‌دهد (۲۰۱۴, Wang; ۲۰۱۴, Grati; ۲۰۱۵, Curnow; ۲۰۱۵, Bianchi). به علاوه، اگر یک بارداری دوقلو با سونوگرافی تشخیص داده شود، امروزه غربالگری DNA خارج سلولی به دلیل شواهد محدود در مورد اثربخشی آن توصیه نمی‌شود.

محدودیت دیگر آنست که بررسی DNA خارج سلولی به دلیل اشتباهات ارزیابی، واریانس تست بالا یا نسبت جنینی پائین منجر به نتیجه ۴ تا ۸ درصدی در بارداری‌های غربالگری شده نمی‌گردد (۲۰۱۵, Quezada; ۲۰۱۴, Pergament; ۲۰۱۲, Norton). بیشتر DNA خارج سلول مادری هستند. کسر جنینی میزانی است که از جفت مشتق شده است و معمولاً حدود ۱۰ درصد میزان کلی است. نسبت پائین جنینی معمولاً کمتر از ۴ درصد میزان کلی است و به میزان قابل ملاحظه‌ای با ریسک بالای آنابلوئیدی جنینی مرتبط است (۲۰۱۴, Pergament; ۲۰۱۵, Norton; ۲۰۱۳, Ashoor). زنانی که کسر جنینی پائین دارند و یا نتایج "no-call" دارند، میزان آنابلوئیدی جنینی در آنها ۴ درصد است که قابل مقایسه با مقدار پیشگویی کننده متوسط است که با نتایج مثبت تست غربالگری سه ماهه اول به دست می‌آید (جدول ۴-۱۴). کسر جنینی به سن مادر یا نتایج تست غربالگری براساس آنالیت مرتبط نیست. اما، در ابتدای بارداری پائین‌تر است و به نظر می‌رسد در زنانی که وزن بیشتری دارند، کمتر باشد (۲۰۱۳, Ashoor).

به دلیل افزایش احتمال آنابلوئیدی جنینی در مواردی که

جدول ۱۴-۷. خطر آنپلوئیدی در برخی ناهنجاری‌های جنینی بزرگ			
ناهنجاری	میزان شیوع در تولدها	خطر آنپلوئیدی (درصد)	آنپلوئیدی‌های شایع ^۱
دی‌تری‌سومی ۱۳	۱/۵۰۰۰	۵۰-۷۰	تری‌سومی ۱۳، ۱۸، ۲۱، ۴۵X
دی‌تری‌سومی ۱۸	۱/۱۵۰۰-۴۰۰۰	۱۰-۲۰	تری‌سومی ۱۳، ۱۸، ۲۱، ۴۵X
دی‌تری‌سومی ۲۱	۱/۱۰۰۰-۲۰۰۰	۵-۲۵	تری‌سومی ۱۳، ۱۸، ۲۱
دی‌تری‌سومی ۱۳	۱/۱۰۰۰۰-۱۵۰۰۰	۳۰-۴۰	تری‌سومی ۱۳، ۱۸، ۲۲
دی‌تری‌سومی ۱۸	۱/۱۲۰۰۰	۴۰	تری‌سومی ۱۳، ۱۸، ۲۱
دی‌تری‌سومی ۲۱	۱/۱۰۰۰	۵-۱۵	۱۸، ۱۳
دی‌تری‌سومی ۱۳	۵-۱/۱۰۰۰	۱۰-۳۰	۲۱، ۱۸، ۱۳، ۴۵X، حذف کوچک در ۱۱.۲
دی‌تری‌سومی ۱۸	۱/۳۰۰۰-۴۰۰۰	۵-۱۵	۱۸، ۱۳، ۲۱
دی‌تری‌سومی ۲۱	۱/۴۰۰۰	۱۰	۱۸، ۲۱
دی‌تری‌سومی ۱۳	۱/۱۰۰۰۰	۳۰	۲۱
دی‌تری‌سومی ۱۸	۱/۲۰۰۰-۴۰۰۰	افزایش ندارد	-
دی‌تری‌سومی ۲۱	۱/۴۰۰۰	۳۰-۵۰	تری‌سومی ۱۳، ۱۸، ۲۱
دی‌تری‌سومی ۱۳	۱/۱۰۰۰	۵-۳۰	۱۸، ۱۳

۱- اعداد نشانگر تریزومی‌های اتوزومی هستند، به جز در مواردی که اشاره شده است؛ به عنوان مثال ۴۵X به سندرم ترنر، اشاره دارد.

گزارش کرد که با این وجود تنها ۲۵ تا ۳۰ درصد از جنین‌های مبتلا به سندرم داون، دارای یک ناهنجاری عمده قابل تشخیص با سونوگرافی در سه ماهه دوم هستند (Vintzileos, ۱۹۹۵). خوشبختانه در صورتی که ناهنجاری‌های اصلی و نشانگرهای مینور آنپلوئیدی هر دو وجود داشته باشد، احتمال تشخیص سندرم داون در بارداری با سونوگرافی ۵۰ تا ۶۰ درصد است (ACOG, ۲۰۱۶c).

نشانگرهای سونوگرافیک سه ماهه دوم - "علائیم نرم"

بیش از سه دهه است که پژوهشگران می‌دانند، با لحاظ کردن یک سری نشانگرهای سونوگرافیک مینور (که مجموعاً "علائیم نرم" خوانده می‌شوند)، می‌توان احتمال تشخیص سونوگرافیک آنپلوئیدی‌ها (به خصوص سندرم داون) را افزایش داد. نشانگرهای مینور، بیش از آنکه ناهنجاری جنینی باشند، یک وارپانت طبیعی محسوب می‌شوند؛ و در غیاب آنپلوئیدی یا یک ناهنجاری دیگر، تأثیر زیادی بر پیش‌آگهی جنین ندارند. حداقل ۱۰ درصد بارداری‌های طبیعی دارای یکی از نشانگرهای فوق هستند (Nygberg, ۲۰۰۳; Bromley, ۲۰۰۲). نمونه‌هایی از این

فیزی و تشخیص ناهنجاری‌های ساختمانی عمده و نشانگرهای مینور سونوگرافیک قادر است غربالگری آنپلوئیدی را بهتر انجام دهد. همان‌طور که در جدول ۷-۱۴ نشان داده شده است، به استثنای چند مورد، خطر همراهی آنپلوئیدی با هر یک از ناهنجاری‌های عمده، به قدری زیاد است که انجام تست‌های تشخیصی پره‌ناتال و در درجه اول بررسی ریزآرایه‌ی کروموزومی را ضروری می‌کند. اساساً، جنینی که مبتلا به یک ناهنجاری است، ممکن است ناهنجاری‌های دیگری نیز داشته باشد، که علی‌رغم تأثیر عمیقشان بر پیش‌آگهی، احتمال تشخیص آنها به وسیله سونوگرافی کمتر یا حتی غیرممکن باشد. غربالگری آنپلوئیدی (شامل DNA خارج سلولی) در صورتی که ناهنجاری عمده تشخیص داده شده باشد، توصیه نمی‌شود. خطر جنینی با نتیجه طبیعی تست غربالگری، نرمال نمی‌شود نه فقط به دلیل آنکه نتایج غربالگری می‌تواند منفی کاذب باشد بلکه به خاطر آنکه ناهنجاری‌های عمده، خطر سندرم‌های ژنتیکی که با تست‌های غربالگری تشخیص داده نشده‌اند را مشخص سازد.

در صورت تشخیص یک ناهنجاری عمده، سونوگرافی هنگام ضرورت پیدا می‌کند. سونوگرافی روش تشخیصی پره‌ناتال جانبی نیست اما خطر آنپلوئیدی در صورتی که یافته‌های اضافی پیدا شود، افزایش پیدا می‌کند. مطالعه اولیه‌ای

جدول ۸-۱۴. نشانگرهای سه ماهه دوم یا علایم نرم، که در جنین‌های مبتلا به تریزومی ۲۱ مشاهده می‌شوند^۱

شریان سابکلوین نابجای راست
براکی سفالی یا کوچکی لوب فرونتال
کلینوداکتیلی (هیپوپلازی بند میانی انگشت پنجم)
روده‌های اکوژن
صورت‌های پهن
کانون اکوژن داخل قلبی
هیپوپلازی یا فقدان استخوان بینی
ضخیم شدن چین گردنی
اتساع خفیف لگنچه کلیه
افزایش فاصله بین انگشتان اول و دوم یا «sandal gap»
کوچک بودن گوش
چین کف دستی منفرد عرضی
شریان نافی منفرد
کوتاه بودن استخوان ران
کوتاه بودن استخوان بازو
افزایش زاویه ایلپاک

روده‌ی اکوژن جنینی، به روشنی استخوان جنین دیده شده و تقریباً در ۰/۵ درصد از بارداری‌ها مشاهده می‌شود (تصویر ۳D-۱۴). اگرچه این پدیده نوعاً با نتایج طبیعی همراه است، اما خطر سندرم داون را تقریباً ۶ برابر می‌کند. روده‌ی اکوژن ممکن است حاکی از بلع مقدار کمی خون باشد و در زمینه افزایش سطح AFP دیده شود. این پدیده همچنین با عفونت جنین به وسیله سیتومگالوویروس و فیروز کیستیک نیز مرتبط است (روده‌ی اکوژن در فیروز کیستیک حاکی از مکنونوم غلیظ^۲ است).

در جنین‌های مبتلا به سندرم داون، استخوان فمور و هومروس اندکی کوتاه هستند، گرچه معمولاً نسبت طول فمور به دور شکم (FL/AC) در سه ماهه دوم در محدوده‌ی طبیعی قرار دارد. غربالگری سندرم داون، اگر طول فمور حداقل ۹۰ درصد مقدار مورد انتظار و یا زیر صدک ۲/۵ باشد، «کوتاه» در نظر گرفته

یافته‌های سونوگرافیک، در جدول ۸-۱۴ فهرست شده و در جدول ۳-۱۴ تشریح شده‌اند. به طور کلی، این نشانگرها از هفته ۱۵ تا ۲۰ یا ۲۲ بارداری، استفاده می‌شوند. ۶ عدد از این نشانگرها، در کانون توجه مطالعات سونوگرام ژنتیکی بوده‌اند؛ در این مطالعات، نسبت‌های احتمالی که امکان محاسبه و تعیین درصد خطر را ممکن می‌سازند، استخراج شده‌اند (جدول ۹-۱۴). با افزایش تعداد نشانگرهای شناسایی شده، خطر آنسوپلوئیدی افزایش می‌یابد. متناوباً، فقدان نشانگرهای مینور برای کاهش خطر محاسبه شده استفاده شده است (Agathokleous, ۲۰۱۳). این کار به صورت سیستمیک با پیروی از پروتکلی که نشانگرهای موجود در یک مدل را مشخص می‌کند، تعریفی از نتیجه به دست آمده، میزان احتمالی مثبت و منفی است را سازماندهی می‌کند (Reddy, ۲۰۱۴).

ضخامت چین پوستی گردنی در نمای ورای مخچه‌ای^۱ سر جنین، از لبه‌ی خارجی جمجمه تا مرز خارجی پوست اندازه‌گیری می‌شود (تصویر ۳A-۱۴) ضخامت ۶mm و بیشتر غیرطبیعی محسوب می‌شود (Benacerraf, ۱۹۸۵). این یافته، تقریباً در ۱ مورد از هر ۲۰۰ بارداری دیده می‌شود و خطر سندرم داون را بیش از ۱۰ برابر افزایش می‌دهد (Bromley, ۲۰۰۲; Nyberg, ۲۰۰۱; Smith-Bindman, ۲۰۰۱).

کانون اکوژن داخل قلبی^۲ (EIF)، عبارت است از یک کلسیفیکاسیون کانونی عضله‌ی پایپلاری، که ناهنجاری ساختاری یا عملکرد قلب محسوب نمی‌شود. این پدیده معمولاً در سمت چپ دیده می‌شود (تصویر ۳B-۱۴). حدود ۴ درصد از جنین‌ها دارای یک EIF هستند، اما تا ۳۰ درصد از آسیایی‌ها ممکن است این پدیده را نشان دهند (Shipp, ۲۰۰۰). به عنوان یک یافته منفرد، EIF خطر سندرم داون را تقریباً دو برابر می‌کند (جدول ۹-۱۴ را ببینید). این پدیده به ویژه اگر دوطرفه باشد، در تریزومی ۱۳ نیز شایع است (Nyberg, ۲۰۰۱).

اتساع خفیف لگنچه‌ی کلیه، معمولاً گذرا یا فیزیولوژیک است و حاکی از یک ناهنجاری نهفته یا زمینه‌ای نیست (فصل ۱۰). لگنچه‌های کلیوی، در تصویر عرضی کلیه‌ها، از قدام به خلف و در حالی که کولیس در مرزهای داخلی توده‌ی مایع قرار گرفته، اندازه‌گیری می‌شوند (تصویر ۳C-۱۴). تقریباً در ۲ درصد از جنین‌ها، ضخامت ۴mm یا بیشتر دیده می‌شود و خطر سندرم داون را به حدود دو برابر افزایش می‌دهد. اتساع بیش از ۴mm لگنچه‌ی کلیوی با احتمال یک ناهنجاری نهفته کلیه مرتبط بوده و معمولاً ارزیابی در حدود هفته ۳۲ صورت می‌گیرد.

1- Transcerebellar view

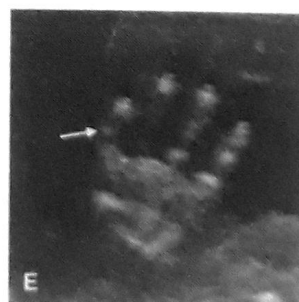
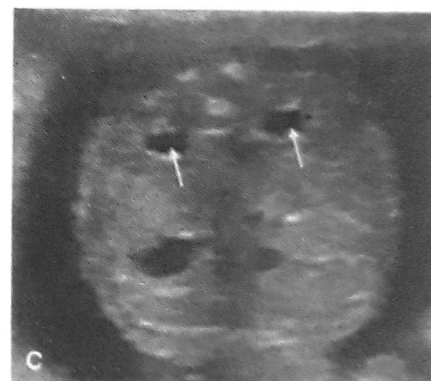
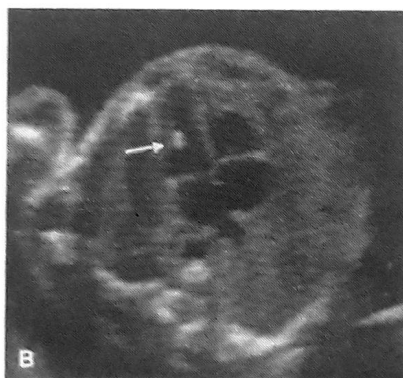
2- Echogenic intracardiac focus

3- Inpsissated meconium

جدول ۱۴-۹. نسبت درست‌نمایی و نرخ نتایج مثبت کاذب مربوط به هر یک از نشانگرهای سه ماهه دوم که در پروتکل‌های غربالگری سندرم داون مورد استفاده قرار می‌گیرند

نشانگر سونوگرافیک	نسبت درست‌نمایی	شیوع در جنین‌های غیر مبتلا (درصد)
ضخیم شدن چین گردنی	۱۱-۱۷	۰/۵
اتساع لگنچه کلیه	۱/۵-۱/۹	۲/۰-۲/۲
کانون اکوزن داخل قلبی	۱/۴-۲/۸	۳/۸-۳/۹
روده‌های اکوزن	۶/۱-۶/۷	۰/۵-۰/۷
کوتاه بودن استخوان ران	۱/۲-۲/۷	۳/۷-۳/۹
کوتاه بودن استخوان بازو	۵/۱-۷/۵	۰/۴
هر یک از نشانگرها به تنهایی	۱/۹-۲/۰	۱۰/۰-۱۱/۳
دو نشانگر	۶/۲-۹/۷	۱/۶-۲/۰
سه نشانگر و بیشتر	۸۰-۱۱۵	۰/۱-۰/۳

(۵) در آسیایی‌ها بالاتر است



تصویر ۱۴-۳. نشانگرهای سونوگرافیک مینور که با افزایش خطر ابتلای جنین به سندرم داون همراه هستند. A. ضخیم شدن چین بوسی گردنی (کروشه). B. کانون اکوزن داخل قلبی (پیکان). C. اتساع خفیف لگنچه‌ی کلیه (Pyelectasis) (پیکان‌ها). D. روده‌ی اکوزن (پیکان). E. کلینوداکتیلی (هیپوپلازی بند میانی انگشت پنجم، سبب یک انحنای رو به داخل می‌شود) (پیکان). F. «سیدل گپ» (پیکان).

سیستیک است.

غربالگری ناقلین برای اختلالات ژنتیکی

سه نوع غربالگری ناقل پیشنهاد می‌شود: غربالگری براساس نژاد، غربالگری تمام نژادی^۱ (بدون در نظر گرفتن نژاد انجام می‌شود) و غربالگری ناقل گسترده (که نوعی غربالگری تمام نژادی است که در تعداد بیشتری از وضعیت‌ها انجام می‌شود، ۱۰۰ یا بیشتر). هدف از غربالگری پیدا کردن افرادی است که اطلاعات معنی‌داری برای هدایت برنامه بارداری براساس مقادیرشان داشته باشند (ACOG, ۲۰۱۷a). هر نوع غربالگری فواید، خطرات و محدودیت‌هایی دارد. مثلاً بسیاری از اختلالاتی که در غربالگری وسیع ناقلین قرار می‌گیرند و بیشتر از ۵۰ درصد موارد غربال شده می‌توانند به‌عنوان ناقل برای حداقل یک وضعیت شناخته شوند. این می‌تواند سبب ایجاد اضطراب برای خانواده‌ها شود و در صورتی که منابع مشاوره ژنتیک محدود باشد، بحث برانگیز است. با دانستن این مسأله که هر نوع غربالگری هدف قابل قبولی دارد، توصیه می‌شود که پرسنل مامایی رویکردی استاندارد برای یکی از این سه نوع غربالگری ناقلین را برای خانم‌های باردار و زوج‌هایی که قصد بارداری دارند، در نظر بگیرند (ACOG, ۲۰۱۷a). تمامی غربالگری‌های ناقلین عملکردی بوده و می‌بایست انتخابی آگاهانه باشند.

باید به زوج‌هایی که دارای سابقه شخصی یا خانوادگی یک بیماری ژنتیکی ارثی هستند، مشاوره ژنتیکی ارائه شود. باید به این زوج‌ها، خطر تقریبی داشتن شیرخوار مبتلا گوشزد شده و اطلاعاتی درباره مزایا و محدودیت‌های آزمون‌های پره‌ناتال موجود در اختیار آنها قرار داده شود. اگر جهش یا جهش‌های مسبب بیماری، شناخته شده باشند، ممکن است تشخیص پره‌ناتال ممکن باشد. وب‌سایت دولتی ثبت آزمون‌های ژنتیکی، در بردارنده‌ی اطلاعات جزئی بیش از ۱۰۰۰۰ اختلال ژنتیکی، و همچنین ۴۸۰۰۰ تست ژنتیک است nih.gov/gtr/ (www.ncbi.nlm.nih.gov). با اینکه نفوذ زیاد از مشخصات بسیاری از اختلالات ژنتیکی است، اما به دلیل تفاوت در بیان، در حال حاضر حتی اگر اعضای خانواده نیز درگیر باشند، پیش‌بینی

می‌شود. طول مورد انتظار فمور، متناظر با قطر بای‌پریتال است (ACOG, ۲۰۱۶c; Benacerraf, ۱۹۸۷). در بارداری‌هایی که از جنبه‌های دیگر کم‌خطر هستند، معمولاً این پدیده به‌عنوان یک یافته منفرد، آن‌چنان خطرناک محسوب نمی‌شود که تغییر در مشاوره را ضروری کند. به‌طور مشابه، اگر طول هومروس حداکثر ۸۹ درصد آنچه براساس قطر بای‌پریتال مورد انتظار است باشد، خطر سندرم داون افزایش می‌یابد.

اگر یک نشانگر مینور منفرد در خانمی که هنوز غربالگری آنپلوئیدی برای او انجام نشده است تشخیص داده شود، غربالگری باید صورت گیرد و نشانگر مینور باید به‌عنوان یک اندیکاسیون برای غربالگری DNA خارج سلولی باشد (۲۰۱۶c, ACOG). اگر غربالگری DNA خارج سلولی قبلاً انجام شده باشد، ارتباط بین نشانگر مینور منفرد و احتمال آنپلوئیدی دیگر مطرح نیست (Reddy, ۲۰۱۴). در صورتی که غربالگری DNA خارج سلولی منفی باشد، احتمال آنپلوئیدی جنینی با نشانگر دیگری تغییر نمی‌کند. اگر نتایج غربالگری DNA خارج سلولی مثبت باشد، فقدان نشانگرهای مینور اطمینان‌بخش نیست.

یافته‌های سونوگرافیک سه ماهه اول

برخلاف علایم نرم سه ماهه دوم، که ممکن است به‌سهولت طی یک سونوگرام استاندارد، قابل مشاهده باشند، تشخیص یافته‌های سونوگرافیک سه ماهه اول که با آنپلوئیدی همراه هستند، نیاز به آموزش‌های ویژه دارد. اندازه‌گیری NT جنینی از این نظر که جزئی از غربالگری آنپلوئیدی شده، منحصر به فرد است؛ این غربالگری به همه زنان پیشنهاد می‌شود. دیگر یافته‌ها در سه ماهه اول در ایالات متحده به‌صورت روتین استفاده نمی‌شود ولی در مراکز تخصصی موجود است. برنامه مرور کیفیت ترانس لوسنسی گردنی مجمع کیفیت پری‌ناتال، یک برنامه آموزشی در ارزیابی سه ماهه اول از استخوان بینی پیشنهاد می‌کند (تصویر ۱۴-۲). مجمع پزشکی جنینی نیز دستورالعمل و گواهی آنلاین در ارزیابی سه ماهه اول از استخوان بینی، جریان مجرای وریدی و جریان تریکوسپید ارائه می‌کند.

سایر مزایای سونوگرافی سه ماهه اول در زنانی که غربالگری آنپلوئیدی را انتخاب می‌کنند شامل ارزیابی دقیق سن بارداری و تشخیص زودرس چندقلویی یا مرگ جنین است. همانطور که در فصل ۱۰ بحث شد، سونوگرافی سه ماهه اول نشان‌دهنده ناهنجاری‌های اصلی خاص مرتبط با آنپلوئیدی مثل هیپوگرم

۵۰۸ $\Delta F508$ است، اما بیش از ۲۰۰۰ جهش دیگر شناسایی شده‌اند (Cystic Fibrosis Mutation Database, ۲۰۱۶). جهش‌های ژن CFTR که منجر به فیبروز کیستیک می‌شوند، ممکن است هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب باشند. به عبارت دیگر، در هر نسخه از ژن باید یک جهش وجود داشته باشد، اما ضرورتی ندارد که هر دو جهش مثل هم باشند. همان‌طور که انتظار می‌رود، این موضوع از لحاظ بالینی منجر به طیف وسیعی از شدت و ضعف در بیماری می‌شود. میانه‌ی سن بقا در حدود ۳۷ سال است، اما تقریباً در ۱۵ درصدی از آنها بیماری خفیف‌تر بوده و ممکن است چند دهه بیشتر زنده بمانند. مراقبت از زنان باردار مبتلا به CF در فصل ۵۱ شرح داده شده است.

ACOG (۲۰۱۷a, b) توصیه می‌کند تمامی بانوانی که تمایل به بارداری دارند و یا اخیراً حامله شده‌اند صرف نظر از نژاد آنها، از نظر ناقل بودن CF غربالگری شوند. پانلی که در حال حاضر جهت غربالگری CF به کار می‌رود، شامل ۲۳ جهش در ژن CF است؛ هر یک از این جهش‌ها به این دلیل انتخاب شده‌اند، که حداقل در ۱/۰ درصد از مبتلایان به CF کلاسیک دیده می‌شوند (ACOG, ۲۰۱۷b). فراوانی افراد ناقل CF در میان سفیدپوستان غیراسپانیایی تبار آمریکا، و همچنین در میان یهودیان اشکنازی اروپای شرقی در حدود ۱ مورد از هر ۲۵ نفر است. بنابراین، احتمال بروز CF، در کودک متولد شده از یک زوج سفیدپوست غیراسپانیایی تبار در حدود $\frac{1}{4} \times \frac{1}{25} \times \frac{1}{25}$ یا معادل ۱ در ۲۵۰۰ (۰/۰۴ درصد) است. همان‌طور که در جدول ۱۱-۱۴ نشان داده شده است، هم میزان بروز CF و هم حساسیت تست‌های غربالگری برای سایر نژادها کمتر است.

اگرچه نتیجه منفی آزمون غربالگری، احتمال ناقل بودن برای جهش‌هایی با شیوع کمتر را رد نمی‌کند، اما باعث می‌شود خطر CF به نحو قابل توجهی از حد پایه کمتر گردد. اگر هر دو والد ناقل باشند، با انجام آمیو سنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی می‌توان تعیین نمود که آیا جنین یک یا هر دو جهش را به ارث برده است یا خیر. پس از شناسایی دو جهش بیماری‌زا، مشاوره چالش‌برانگیز خواهد بود؛ زیرا پیش‌بینی دقیق فنوتیپ، فقط برای بیماری پانکراس و آن هم تنها در صورتی که نوع جهش، کاملاً مشخص باشد ممکن است. پیش‌آگهی، بیشتر به شدت بیماری ریوی بستگی دارد؛ شدت بیماری ریوی، حتی در

فنوتیپ ممکن نیست. نمونه‌های شایع عبارتند از: نوروفیبروماتوز، نوبروس اسکروز و سندرم مارفان. وضعیت‌هایی نیز وجود دارند که ممکن است با تشخیص ناهنجاری‌های سونوگرافیک همراه و با تعیین جنسیت جنین (اگر صفت وابسته به X باشد)، تخمین خطر، دقیق‌تر شود.

غربالگری ناقلین براساس نژاد، برای برخی از اختلالات نژادومی مغلوب که در گروه‌های قومی یا نژادی خاصی، فراوانی بالایی دارند، انجام می‌شود (جدول ۱۰-۱۴) پدیده‌ی اثر بنیان‌گذار زمانی روی می‌دهد که یک ژن نادر، فراوانی بالایی در یک جمعیت خاص داشته باشد، و بتوان با ردیابی آن به یک عضو منفرد خانواده یا گروه کوچکی از نیاکان رسید. این پدیده ممکن است، ناشی از تولید مثل نسل‌هایی باشد که به علت ممنوعیت‌های مذهبی یا قومی یا انزوای جغرافیایی، فقط درون گروه خود ازدواج کرده‌اند. به دلیل آنکه غربالگری نژادی منفرد به سختی در این گروه انجام می‌شود، پنل غربالگری تمام نژادی گزینه دیگری است که برای این مورد مطرح می‌شود.

ACOG (۲۰۱۷a) معیارهای زیر را برای پنل‌های غربالگری وسیع ناقلین معرفی کرده است:

- ۱- وضعیت‌هایی که در یک پنل قرار می‌گیرد باید فراوانی ناقلین را به میزان ۱:۱۰۰ داشته باشند که با فراوانی جمعیت، حداقل به میزان ۱:۴۰۰۰۰ مرتبط است.
- ۲- وضعیت‌ها می‌بایست فنوتیپ مشخص، اثر مضر بر کیفیت زندگی، اختلال فیزیکی یا شناختی و شروع زودرس داشته باشند و یا نیازمند مداخله جراحی یا پزشکی باشند.
- ۳- توصیه نمی‌شود وضعیت‌هایی که عمدتاً با بیماری با شروع در بزرگسالی مرتبط هستند، مشمول این غربالگری شوند.
- ۴- در صورتی که فردی در معرض وضعیت خاصی مثل بیماری تی-ساکس یا تالاسمی بتا باشد، پزشک باید در نظر داشته باشد که تستی که در پنل قرار می‌گیرد حساس‌ترین تست برای آن وضعیت نباشد.

■ فیبروز کیستیک (CF)

این بیماری ناشی از وقوع جهش در ژن $CFTR$ ^۱ است که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار گرفته و یک کانال پروتئینی برای عبور کلر را رمزگردانی می‌کند. گرچه شایع‌ترین جهش ژن CFTR که منجر به فیبروز کیستیک کلاسیک می‌شود، جهش

جدول ۱۰-۱۴. بیماری‌های اتوزومی مغلوب که با شیوع بالا در گروه‌های نژادی خاص یافت می‌شوند

بیماری	نژاد گروه‌های در معرض خطر
هموگلوبینوپاتی‌های داسی	آفریقایی، مدیترانه‌ای، اهالی خاورمیانه، هندی
α - تالاسمی	آفریقایی، مدیترانه‌ای، اهالی خاورمیانه، غرب هند و جنوب شرقی آسیا
β - تالاسمی	آفریقایی، مدیترانه‌ای، اهالی خاورمیانه، هند و جنوب شرقی آسیا
فیروز کیستیک	سفیدپوستان غیر اسپانیایی تبار، یهودیان اشکنازی، بومیان آمریکا (Zuni و Pueblo)
خطاهای مادرزادی متابولیسم:	یهودی‌های اشکنازی
بیماری تائ ساکس	تائ ساکس در میان گروه‌های با نژاد فرانسوی - کانادایی و نژاد Cajun، نیز شایع است.
بیماری کاناون	
دیس اتونومی خانوادگی	
آنمی فانکونی گروه C	
بیماری نیمین - پیک نوع A	
موکولیدوز IV	
سندرم بلوم (Bloom)	
بیماری گوشه	

جدول ۱۱-۱۴. تشخیص فیروز کیستیک و نسبت ناقلین، پیش و پس از انجام آزمون

گروه قومی یا نژادی	نرخ تشخیص	نسبت ناقلین پیش از آزمون	نسبت ناقلین پس از آزمون منفی
یهودیان اشکنازی	۹۴/۰	۱/۲۴	۱ در ۳۸۴
سفیدپوستان	۸۸/۳	۱/۲۵	۱ در ۲۰۶
آمریکایی‌های اسپانیایی تبار	۷۱/۷	۱/۵۸	۱ در ۲۰۳
آمریکایی‌های آفریقایی تبار	۶۴/۵	۱/۶۱	۱ در ۱۷۱
آمریکایی‌های آسیایی تبار	۴۸/۹	۱/۹۴	۱ در ۱۸۳

■ آتروفی عضلانی نخاعی

این اختلال اتوزوم مغلوب به دلیل تحلیل نورون‌های حرکتی طناب نخاعی ایجاد می‌شود و منجر به آتروفی عضلات اسکلتی و ضعف ژنرالیزه می‌گردد. امروزه درمان مؤثری برای آن وجود ندارد. شیوع آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) یک مورد در ۶۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ تولد زنده است. انواع I، II، III و IV به دلیل جهش در ژن نورون حرکتی بقا^۱ (SMN1) که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ (۵q۱۳.۲) واقع شده و پروتئین SMN را کد

میان کسانی که شایع‌ترین ژنوتیپ مرتبط با بیماری کلاسیک (ژنوتیپ هوموزیگوس برای جهش $\Delta F508$) را دارند، نیز به طرز قابل توجهی متفاوت است. این امر، احتمالاً حاکی از تأثیر تعدیل‌کننده‌های ژنتیکی بر فعالیت پروتئین است؛ این تعدیل‌کننده‌ها، ممکن است با توجه به نوع جهش ژن CFTR و بسته به میزان تأثیرپذیری و قرارگرفتن در معرض عوامل محیطی، متفاوت باشند (Cutting، ۲۰۰۵؛ Drumm، ۲۰۰۵).

ناقلین مثبت باشد، مشاوره ژنتیک توصیه می‌شود.

■ هموگلوبینوپاتی‌های داسی

این دسته، شامل آنمی سلول داسی، بیماری هموگلوبین داسی C، و سلول داسی β -تالاسمی می‌شود. پاتوفیزیولوژی و توارث آنها در فصل ۵۶ با جزئیات بحث شده است.

خطر ناقل بودن از نظر هموگلوبین S و دیگر هموگلوبینوپاتی‌ها، در آفریقایی‌ها و آفریقایی - آمریکایی‌ها، بیشتر است؛ بنابراین باید غربالگری پیش از بارداری یا پره‌ناتال به آنها توصیه شود. از هر ۱۲ آمریکایی آفریقایی تبار یک نفر دچار صفت سلول داسی، و از هر ۴۰ نفر، یک نفر ناقل هموگلوبین C و یک نفر ناقل صفت β -تالاسمی است. هموگلوبین S نیز در میان اهالی مدیترانه، خاورمیانه، و تبار هندی، شایع‌تر است (Davies, ۲۰۰۰). کالچ متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵) توصیه می‌کند که به بیماران آفریقایی تبار، الکتروفورز هموگلوبین پیشنهاد شود. اگر زوجی در معرض خطر تولد کودک مبتلا به هموگلوبینوپاتی باشند، باید به آنها مشاوره ژنتیک پیشنهاد شود. تشخیص پره‌ناتال، از طریق نمونه‌برداری پرز کوریونی یا آمنیوسنتز ممکن است.

■ تالاسمی‌ها

این سندرم‌ها، شایع‌ترین اختلالات تک ژنی در سرتاسر جهان بوده و ۲۰۰ میلیون نفر ناقل ژن یکی از این هموگلوبینوپاتی‌ها هستند (فصل ۵۶). برخی از مبتلایان به تالاسمی، در پی کاهش ساخت زنجیره α یا بتای هموگلوبین، دچار آنمی میکروسیتیک می‌شوند. معمولاً، حذف زنجیره α -گلوبین سبب α -تالاسمی و جهش در زنجیره β -گلوبین موجب β -تالاسمی می‌شود. به ندرت، یک جهش در زنجیره α -گلوبین نیز سبب α -تالاسمی می‌شود.

آلفا تالاسمی

تعداد ژن‌های α -گلوبینی که حذف شده‌اند، ممکن است از یکی تا هر چهار عدد متغیر باشد. در صورت حذف دو ژن α -گلوبین، ممکن است هر دو از یک کروموزوم حذف شده باشند (حالت

می‌کند، رخ می‌دهد. نوع I و II مسئول ۸۰ درصد موارد بیماری هستند و هر دو کشنده می‌باشند (ACOG, ۲۰۱۷a). SMA نوع I بیماری وریدینگ هوفمن شدیدترین نوع آن است. شروع بیماری در ۶ ماه اول زندگی است و کودکان مبتلا به دلیل نارسایی تنفسی تا ۲ سالگی می‌میرند. نوع II معمولاً قبل از ۲ سالگی شروع می‌شود و سن مرگ از ۲ سالگی تا دهه سوم زندگی می‌باشد نوع III قبل از ۲ سالگی شروع شده و شدت بیماری خفیف‌تر و متغیرتر است. نوع IV تا بزرگسالی علامت‌دار نمی‌شود.

(ACOG ۲۰۱۷b) توصیه می‌کند که غربالگری ناقلین برای SMA برای تمامی بانوانی که می‌خواهند باردار شوند تا به تازگی باردار شده‌اند، انجام شود. فراوانی ناقلین SMA تقریباً ۱:۳۵ در نژاد سفیدپوستان غیر اسپانیایی تبار (Caucasian)، ۱:۴۱ در یهودیان اشکنازی، ۱:۵۳ در آسیایی‌ها، تقریباً ۱:۶۶ در آمریکایی‌های و آفریقایی تبار و ۱:۱۷ در نژاد سفیدپوست اسپانیایی می‌باشد (Hendrickson, ۲۰۰۹). میزان تشخیص ناقلین از ۹۰ تا ۹۵ درصد برای هر نژاد و قومیتی متفاوت است بجز در آمریکایی‌های آفریقایی تبار که به بیش از ۷۰ درصد می‌رسد. تقریباً ۲ درصد افراد مبتلا به جهش SMN1 با غربالگری ناقلین قابل شناسایی نیستند. به‌علاوه، گرچه معمولاً یک نسخه از ژن SMN1 بر روی هر کروموزوم وجود دارد، تقریباً ۳ تا ۴ درصد افراد دو نسخه از این ژن را بر یک کروموزوم دارند و بر کروموزوم دیگر هیچ نسخه‌ای ندارند. این افراد ناقلین این بیماری می‌باشند. آمریکایی‌های آفریقایی تبار به احتمال بیشتری این تنوع ژنتیکی را دارا هستند که حساسیت کمتر غربالگری در این گروه را توجیه می‌کند. (ACOG ۲۰۱۷b) توصیه می‌کند که قبل از غربالگری برای SMA، پزشکان در مورد طیف احتمالی شدت، فراوانی ناقلین و میزان تشخیص آن مشاوره کنند. مشاوره پس از انجام تست می‌بایست شامل ریسک باقیمانده بعد از نتایج غربالگری منفی باشد که براساس قومیت بیمار و نیز تعداد نسخه‌های شناخته شده SMN1 متفاوت می‌باشد. بسیاری از افراد سالم دو نسخه دارند ولی درصد کمی سه نسخه دارند و حتی در معرض ریسک کمتری نیز هستند. در صورتی که بیمار یا همسر وی سابقه خانوادگی SMA داشته باشد یا اگر غربالگری

دیگر قومیت‌هایی که در معرض خطر بالایی قرار دارند، عبارتند از: افرادی با تبار خاورمیانه‌ای، بومیان آمریکا، و اسپانیایی تبارها.

■ بیماری تائیساکس

این بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی، توارث اتوزومی مغلوب دارد، و با فقدان آنزیم هگزوزآمینیداز A مشخص می‌شود. فقدان این آنزیم، منجر به تجمع تدریجی گانگلیوزیدهای GM2 در سیستم عصبی مرکزی، نورودژنراسیون پیشرونده و مرگ در خردسالی می‌شود. مبتلایان تقریباً به طور کامل، فاقد این آنزیم هستند در حالیکه ناقلین علی‌رغم اینکه فعالیت آنزیم هگزوزآمینیداز A در آنها کمتر از ۵۵ درصد افراد سالم است، اما بدون علامت هستند. فراوانی ناقلین بیماری تائیساکس در میان یهودیان شرق اروپا (اشکنازی‌ها)، در حدود ۱ نفر از هر ۳۰ نفر است؛ اما این فراوانی در جمعیت عمومی، بسیار کمتر بوده و در حدود ۱ نفر از هر ۳۰۰ نفر است. دیگر گروه‌های در معرض خطر تائیساکس، عبارتند از: نژاد فرانسوی - کانادایی و نژاد Cajun. در دهه ۱۹۷۰، یک سری اقدامات بین‌المللی به منظور غربالگری ناقلین تائیساکس، صورت گرفت که با موفقیت بی‌سابقه‌ای در جمعیت یهودیان اشکنازی روبرو شد؛ و پس از آن، بروز بیماری تائیساکس بیش از ۹۰ درصد کاهش یافت (Kaback, ۱۹۹۳). امروزه بیشتر موارد تائیساکس در غیر یهودیان دیده می‌شود.

کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷b)، توصیه‌هایی به شرح ذیل درباره غربالگری بیماری تائیساکس دارد:

۱- اگر زوجین، هر دو از تبار یهودیان اشکنازی، فرانسوی - کانادایی یا نژاد Cajun، باشند، یا سابقه خانوادگی بیماری تائیساکس وجود داشته باشد، غربالگری باید پیش از بارداری انجام شود.

۲- اگر تنها یکی از زوجین، متعلق به نژادهای مذکور باشد، زوج پرخطر باید غربالگری شده و در صورتی که ناقل باشد، زوج دیگر نیز باید غربالگری انجام دهد. در صورتی که سابقه خانوادگی بیماری تائیساکس وجود داشته باشد، پانل گسترده غربالگری ناقل بهترین رویکرد نیست مگر آنکه

cis) (αα/--)؛ یا ممکن است هرکدام از یک کروموزوم جداگانه، حذف شده باشند (حالت trans) (α-/α-). صفت آلفا تالاسمی، در میان آفریقایی‌ها، مدیترانه‌ای‌ها، بومیان آمریکا، اهالی خاورمیانه، و جنوب شرقی آسیا، شایع است و منجر به آنمی خفیفی می‌شود. حالت cis، در جنوب شرقی آسیا شیوع بیشتری دارد، در حالی که در آفریقایی‌تبارها حالت trans، محتمل‌تر است. اهمیت بالینی این اختلاف این است که اگر والدین هر دو ناقل حذف cis باشند، فرزندان در معرض خطر فقدان α-هموگلوبین (بیماری هموگلوبین Barts) هستند که منجر به هیدروپس و مرگ جنین می‌شود (فصل ۱۵).

بیماری α-تالاسمی یا صفت α-تالاسمی، براساس آزمایش‌های ژنتیک مولکولی تشخیص داده می‌شود و تشخیص آن، با استفاده از الکتروفورز هموگلوبین ممکن نیست. به همین دلیل، غربالگری ناقلین به صورت عادی توصیه نمی‌شود. در صورتی که فرد بدون کمبود آهن دارای آنمی میکروسیتیک بوده، و الکتروفورز هموگلوبینش نیز طبیعی باشد، باید آزمایش α-تالاسمی را مدنظر قرار داد، به ویژه اگر فرد از جنوب شرقی آسیا باشد (ACOG, ۲۰۱۵a).

بتا تالاسمی

جهش‌های ژن β-گلوبین ممکن است موجب فقدان یا کاهش تولید زنجیره‌های β-گلوبین شوند. اگر جهش، یک ژن را تحت تأثیر قرار دهد، نتیجه β-تالاسمی مینور خواهد بود. اگر هر دو نسخه تحت تأثیر قرار گیرند، نتیجه می‌تواند β-تالاسمی ماژور (آنمی Cooley)، یا β-تالاسمی بینابینی باشد. به دلیل کاهش تولید هموگلوبین A در افراد ناقل، الکتروفورز افزایش هموگلوبین‌های فاقد زنجیره بتا (یعنی هموگلوبین F و A₂) را نشان می‌دهد.

بتا تالاسمی مینور، در آفریقایی‌ها، اهالی مدیترانه و جنوب شرقی آسیا، شایع‌تر است؛ کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۵)، توصیه می‌کند که به افراد مذکور (به ویژه اگر بدون کمبود آهن، دچار کم‌خونی میکروسیتیک باشند) غربالگری ناقلین با استفاده از الکتروفورز هموگلوبین پیشنهاد شود. سطح هموگلوبین A₂ بالاتر از ۳/۵ درصد، تشخیص را قطعی می‌کند.

سندرم جوهرت، بیماری شربت افرا، موکولپیدوز تیپ IV، بیماری نیمین پیک و سندرم یوشر. بیماری گوشه به لحاظ طیف وسیع فنوتیپی‌اش (که ممکن است در کودکی بروز کند و یا در سرتاسر زندگی هیچ علامتی نداشته باشد)، از سایر وضعیت‌های‌های فهرست شده، متمایز می‌شود. همچنین برای بیماری گوشه، درمان مؤثری به شکل آنزیم درمانی وجود دارد.

آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد و پیش از لانه‌گزینی

روش‌های تشخیصی به کار رفته در تشخیص پره‌ناتال (شامل آمنیوسنتز، نمونه‌گیری از پرزکوریونی (CVS)، و به‌ندرت نمونه‌گیری از خون جنین)، گروه وسیعی از تشخیص‌های ژنتیکی پیچیده را قبل از تولد ممکن می‌سازد. تجزیه و تحلیل کاریوتیپ دقت تشخیصی بیشتر از ۹۹ درصد برای آنالوئیدی و ناهنجاری‌های کروموزومی بزرگتر از ۵ تا ۱۰ مگا باز دارد. در زمینه ناهنجاری ساختمانی جنینی، آنالیز ریزآرایه کروموزومی (CMA) به‌عنوان تست ژنتیکی خط اول انجام می‌شود و می‌تواند ناهنجاری‌های کروموزومی که از نظر بالینی مهم هستند را در تقریباً ۶ درصد جنین‌هایی که کاریوتیپ استاندارد طبیعی دارند، تشخیص دهد (de Wit, ۲۰۱۴; Callaway, ۲۰۱۳). استثناً وقتی است که ناهنجاری ساختاری قویاً مطرح‌کننده کاریوتیپ مشخصی (مثل نقص بالشتک اندوکاردی همراه با تریزومی ۲۱ یا هولوپروزنسفالی همراه با تریزومی ۱۳) باشد. در چنین مواردی، کاریوتیپ با یا بدون هیبریدسازی در جای فلورسانس (FISH) به‌عنوان اولین تست تشخیصی پیشنهاد می‌شود (Callaway, ۲۰۱۶b; ACOG). در بین مواردی که فاقد شواهد ناهنجاری ساختاری جنینی هستند. و کاریوتیپ طبیعی دارند، CMA ناهنجاری‌های کروموزومی بیشتری (واریانت‌های تعداد نسخه‌های بیماری‌زا) را در تقریباً یک درصد موارد تشخیص داده است. بنابراین، هرگاه تشخیص پره‌ناتال انجام شود، این مورد موجود است (Callaway, ۲۰۱۶b; ACOG). انواع پلت‌فرم CMA و فواید و محدودیت‌های آنها در فصل ۱۳ مرور شده‌اند.

آنچه عجیب است اینکه بهبود در تست‌های غربالگری

جهش خانوادگی در این پائل لحاظ شده باشد.

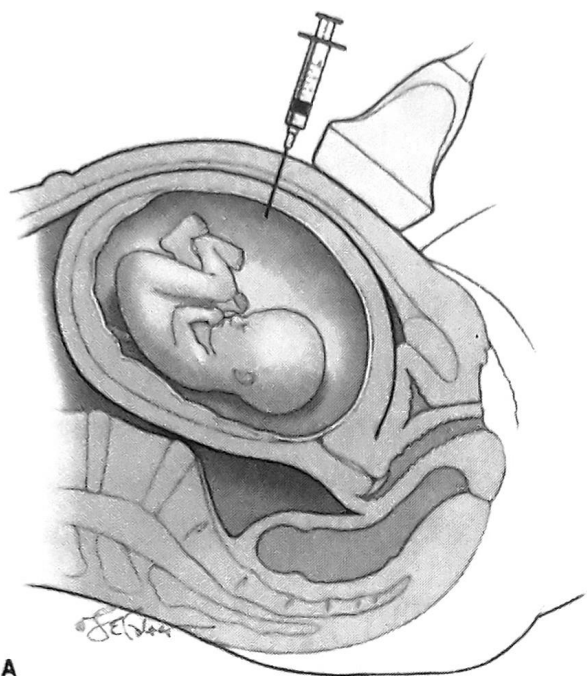
۳. بررسی مولکولی (آنالیز جهش براساس DNA) در یهودی‌های اشکنازی و سایر گروه‌های پرخطر بسیار مؤثر است ولی میزان تشخیص در گروه‌های کم‌خطر محدودتر می‌باشد.

۴. بررسی بیوشیمیایی، با تعیین سطح هگزوز آمینیداز A در سرم، حساسیت ۹۸ درصدی دارد. تعیین سطح سرمی این آنزیم، آزمایشی است که باید در نژادهای کم‌خطر انجام شود. اگر زن حامله است، یا قرص‌های ضد بارداری خوراکی مصرف می‌کند، باید از بررسی لوکوسیت استفاده شود.

۵. اگر مشخص شد که زوجین، هر دو ناقل بیماری تائید ساکس هستند، باید مشاوره ژنتیک و تشخیص پره‌ناتال انجام شود. فعالیت هگزوز آمینیداز را می‌توان به کمک نمونه‌برداری از پرز کوریونی یا نمونه آمنیوسنتز اندازه‌گیری کرد.

■ دیگر بیماری‌های اتوزومی مغلوب در یهودیان اشکنازی

میزان افراد ناقل در میان یهودیان شرق اروپا (اشکنازی)، در حدود ۱ نفر از ۳۰ نفر برای بیماری تائید ساکس، ۱ نفر از ۴۰ نفر، برای بیماری کانوان، و ۱ نفر از ۳۲ نفر برای دیس‌اتونومی خانوادگی است. خوشبختانه، نرخ تشخیص آزمون‌های غربالگری، برای هر یک از بیماری‌های ذکر شده، در جمعیت مورد نظر حداقل ۹۸ درصد است. به دلیل شیوع نسبتاً بالا و فنوتیپ شدید و قابل پیش‌بینی این بیماری‌ها، کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (ACOG, ۲۰۱۷b) انجام غربالگری ناقلین برای این سه بیماری در یهودیان اشکنازی را پیش از لقاح یا در اوایل بارداری، توصیه می‌کند. این مورد علاوه بر غربالگری ناقلین فیروز کیستیک و آتروفی عضلانی نخاعی است که برای تمامی بانوانی که می‌خواهند باردار شوند و یا به تازگی باردار شده‌اند، انجام می‌شود. به‌علاوه، چندین وضعیت اتوزوم مغلوب دیگر وجود دارد که کالج توصیه به انجام غربالگری آنها می‌کند (ACOG, ۲۰۱۷b). از سال ۲۰۱۷ به بعد، این موارد شامل سندرم بلوم، هیپرانسولینمی خانوادگی، آنمی فانکونی، بیماری گوشه، بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ I (بیماری ون‌گریکه)،



A



تصویر ۴-۱۴. A. آمنیوسنتز B. سوزن آمنیوسنتز در قسمت فوقانی راست این سونوگرام دیده می‌شود.

آنالوئیدی به‌خصوص استفاده گسترده از غربالگری DNA خارج سلول منجر به کاهش قابل توجه در تعداد روش‌های تشخیص پره‌ناتال شده است. Larion و همکاران (۲۰۱۴) کاهش ۷۰ درصدی در عمل‌های CVS و تقریباً ۵۰ درصد کاهش در آمنیوسنتز را به‌دنبال غربالگری DNA خارج سلولی در سال ۲۰۱۲ گزارش کردند. این مورد سبب شد تعداد موارد آمنیوسنتزی که به‌دنبال پذیرش غربالگری سه ماهه اول شروع شده بود، کاهش پیدا کند (۲۰۱۵، Warsof). علاوه بر آن، از آنجا که بسیاری از اختلالات به‌دنبال نمونه‌گیری از مایع آمنیوتیک تشخیص داده می‌شود، امروزه، نمونه‌گیری از خون جنین به‌ندرت انجام می‌شود گرچه برای تشخیص‌های ژنتیکی ضرورت دارد.

■ آمنیوسنتز

کشیدن مایع آمنیوتیک از راه شکم (ترانس ابدومینال)، همچنان شایع‌ترین روش تشخیص آنوپلوئیدی جنین و دیگر وضعیت‌های ژنتیکی است. این روش معمولاً در هفته‌های ۱۵ تا ۲۰ بارداری انجام می‌شود. اما بعد از این زمان نیز ممکن است انجام شود. اندیکاسیون آمنیوسنتز تشخیص اختلالات ژنتیکی جنینی، عفونت‌های مادرزادی و آلوایمونیزاسیون و نیز ارزیابی بلوغ ریه جنین می‌باشد. شایع‌ترین انواع تست‌های تشخیص پره‌ناتال شامل CMA جهت بررسی حذف و اضافه‌های تعداد نسخه‌ها، آنالیز کاریوتیپ برای بررسی آنالوئیدی و FISH جهت تشخیص حذف و اضافه‌های کروموزوم‌های خاص یا نواحی کروموزومی است (فصل ۱۳).

چون قبل از اینکه بتوان کاریوتیپ جنین را تعیین کرد، باید آمنیوسیت‌ها را کشت داد، زمان لازم برای تعیین کاریوتیپ ۷ تا ۱۰ روز است. در عوض، مطالعات FISH معمولاً در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت کامل می‌شود. CMA اغلب مستقیماً در آمنیوسیت‌های کشت نشده با زمان چرخش تنها ۳ تا ۵ روز انجام می‌شود و در صورت نیاز به محیط کشت آمنیوسیت زمان چرخش ۱۰ تا ۱۴ روز می‌باشد (۲۰۱۶b، ACOG).

تکنیک

آمنیوسنتز با بهره‌گیری از روش‌های استریل و با استفاده از سوزن

نخاعی شماره ۲۲-۲۰، تحت هدایت مستقیم سونوگرافی انجام می‌شود (تصویر ۴-۱۴). طول سوزن نخاعی استاندارد در حدود ۹cm است؛ با توجه به ساختار فیزیکی بیمار، ممکن است سوزن بلندتری نیاز باشد. اندازه‌گیری فاصله سونوگرافیک از پوست تا پاکه مایع آمنیوتیک به انتخاب نوع سوزن کمک می‌کند. سونوگرافی برای تشخیص پاکه مایع آمنیوتیکی که نزدیک به

سوزن از جفت، ۶۰ درصد است (Bombard, ۱۹۹۵). در صورت امکان از ورود سوزن به جفت باید اجتناب کرد. خوشبختانه عبور سوزن از جفت سبب از دست رفتن بارداری نمی‌شود (Marthin, ۱۹۹۷). اگر مایع به رنگ قهوه‌ای تیره یا سبز باشد، ممکن است نشان‌دهنده خونریزی قبلی در کیسه آمنیون باشد.

حجم مایع مورد نیاز برای بررسی‌های شایع در جدول ۱۲-۱۴ نشان داده شده است. یک یا دو میلی‌لیتر مایعی که در ابتدا کشیده می‌شود، به دلیل اینکه ممکن است آلوده به سلول‌های مادر باشد، دور ریخته می‌شود. سپس بیش از خارج کردن سوزن، در حدود ۲۰-۳۰ mL مایع برای بررسی‌های CMA یا کاربوتیپ جمع‌آوری می‌شود. سپس اگر بیمار از نظر آنتی ژن D, Rh منفی بوده و حساس نیز نشده باشد، پس از آمنیوسنتز ایمونوگلوبین آنتی D- برای وی تجویز می‌شود (فصل ۱۵).

آمنیوسنتز در بارداری‌های چندقلویی. در بارداری‌هایی دوقلویی دی‌آمنیون، توجه دقیق به محل هر کدام از ساک‌ها و پرده‌های تقسیم‌کننده آنها ضرورت دارد. تا به امروز، معمولاً پیش از خارج کردن سوزن از کیسه اول، مقدار کمی رنگ ایندیگو کارمین رقیق تزریق می‌شود. هنگام ورود به کیسه دوم، بازگشت مایع آمنیوتیک شفاف، مؤید قرارگیری سوزن در کیسه دوم است. به دلیل کمبود گسترده ایندیگوکارمین، بیشتر تکنسین‌ها تنها در صورت ضرورت در بارداری‌های دوقلو آمنیوسنتز را بدون حاجب انجام می‌دهند. استفاده از متیلن بلو، به دلیل اینکه موجب آترزی ژرژنوم و متهموگلوبینی نوزادی می‌شود، توصیه نمی‌شود (Cawett, ۱۹۷۶; van der pol, ۱۹۹۲).

عوارض

میزان از دست رفتن جنین در پی انجام آمنیوسنتز در سه‌ماهه دوم، با بهبود روش‌های تصویربرداری کاهش یافته است. براساس مطالعات تک مرکزی و یافته‌های متآنالیز، میزان سقط مرتبط با آمنیوسنتز هنگامی که توسط فردی با تجربه انجام شود، تقریباً ۰/۱ تا ۰/۳ درصد است که حدود یک مورد در هر ۵۰۰ عمل می‌باشد (Akollekar, ۲۰۱۵; ACOG, ۲۰۱۶; ۲۰۰۸; Odibo). میزان از دست رفتن جنین، ممکن است در زنان مبتلا

جدول ۱۲-۱۴. برخی از آزمایش‌هایی که بر روی مایع آمنیوتیک انجام می‌شود و حجم مایع مورد نیاز

آزمایش	حجم (mL) ^a
کاربوتیپ جنینی	۲۰
آنالیز ریزآرایه‌های کروموزومی (CMA)	۲۰
هیبریداسیون فلورسانس در جا (FISH) ^b	۱۰
آلفا فیتوپروتئین	۲
آزمایش PCR برای سیتومگالوویروس،	۱-۲ برای هر
توکوپلاسما، یا پاروویروس	کدام
کشت سیتومگالوویروس	۲-۳
Delta OD 450 (بررسی بیلی‌روبین)	۲-۳
مطالعه ژنوتیپ (آلوایمونیزاسیون)	۲۰
آزمایش بررسی بلوغ ریه جنین	۱۰

a) حجم مورد نیاز برای هر آزمایش ممکن است بسته به خصوصیات آزمایشگاهی هر فرد متفاوت باشد.

b) FISH: هیبریداسیون فلورسانس در جا معمولاً برای کروموزوم‌های ۲۱، ۱۸، ۱۳، X و Y انجام می‌شود. PCR = واکنش زنجیره‌ای پلیمرز.

خط وسط است (با توجه به شکل و اندازه رحم) استفاده می‌شود. سوزن عمود بر پوست وارد شده و به سمت عمیق‌ترین قسمت پاکه مایع هدایت می‌شود. در این مسیر باید مراقب بند ناف و بخش‌های مختلف بدن جنین بود. برای سوراخ کردن کوریو آمنیون و نه هل دادن و یا جدا کردن آن از دیواره رحم باید دقت کرد. آمنیون معمولاً به کوریون مجاورش در هفته ۱۶ متصل می‌شود و آمنیوسنتز معمولاً بعد از اتصال کوریو آمنیون به تعویق می‌افتد. درد ناشی از انجام آمنیوسنتز ناچیز است، و معمولاً از بی‌حسی موضعی استفاده نمی‌شود (Mujezinovic, ۲۰۱۱).

رنگ و شفافیت مایع ثبت می‌شود. مایع آمنیوتیک باید شفاف و بی‌رنگ یا زرد کم‌رنگ باشد. اگر سوزن از جفت عبور کرده باشد، احتمالاً مایع خون‌آلود خواهد بود، با این حال معمولاً با ادامه اسپیراسیون، شفاف می‌شود. تقریباً در نیمی از بارداری‌ها، جفت به دیواره قدامی رحم می‌چسبد، در این مواقع، احتمال عبور

طرز چشم‌گیری، از دیگر عمل‌های جنینی بالاتر است. نشت مایع آمنیونی، از دست رفتن جنین و تالیپس اکوینوواروس (پاچماقی)، هستند (۲۰۰۴؛ Philip؛ ۱۹۹۸، مطالعه کانادایی آمنیوسنتز در سه ماهه اول و دوم). بنا به دلایل فوق، کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶b) مخالف استفاده از آمنیوسنتز زودرس است.

■ نمونه برداری از پرزهای کوریونی (CVS)

بیوپسی از پرزهای کوریونی، عموماً در حد فاصل هفته‌های ۱۰ تا ۱۳ انجام می‌گیرد. اگرچه بیشتر موارد CVS، به منظور تعیین کاریوتیپ یا CMA جنین انجام می‌شود. مزیت اصلی بیوپسی از پرز این است که نتیجه آزمایش در مراحل اولیه بارداری مشخص شده و در صورت نیاز، امکان ختم ایمن بارداری را فراهم می‌آورد. تعداد بسیار کمی از آزمایش‌ها، به طور ویژه نیازمند مایع آمنیوتیک یا بافت جفت است.

تکنیک

با استفاده از روش‌های استریل، پرزهای کوریونی را می‌توان از راه سرویکس (ترانس سرویکال) یا از راه شکم (ترانس ابدومینال) به دست آورد. ایمنی و تأثیر هر دو روش یکسان است (ACOG، ۲۰۱۶b). نمونه برداری پرز به شیوه ترانس سرویکال، با استفاده از یک کاتتر با طراحی مخصوص، ساخته شده از پلی اتیلن انعطاف‌پذیر و دارای نیزک انعطاف‌پذیر و کند انجام می‌شود. نمونه برداری ترانس ابدومینال با استفاده از یک سوزن نخاعی شماره ۱۸ تا ۲۰ انجام می‌شود. از هر یک از این روش‌ها که استفاده شود، برای هدایت سوزن یا کاتتر به درون جفت ابتدایی (*Chorion fndosum*)، از سونوگرافی ترانس ابدومینال استفاده می‌شود؛ سپس پرزها به درون یک سرنگ حاوی محیط کشت بافت مکیده می‌شوند (تصویر ۵-۱۴).

ممنوعیت‌های نسبی CVS عبارت‌اند از: خونریزی واژینال، عفونت فعال مجرای تناسلی، انته‌فلکسیون یا رتروفلکسیون شدید رحم یا قرارگیری وضعیت بدن به گونه‌ای که مانع از دید

به چاقی درجه ۳ [شاخص توده بدنی (BMI) بالاتر از 40 kg/m^2] دوبار شود (Harper، ۲۰۱۲). Cahill و همکارانش (۲۰۰۹) افزایش تلفات در بارداری‌های دوقلویی را گزارش کرده‌اند که ممکن است بتوان آن را به انجام آمنیوسنتز در ۱/۸ درصد از بارداری‌های دوقلویی نسبت داد.

اندیکاسیون آمنیوسنتز می‌تواند بر میزان سقط تأثیر بگذارد که با بعضی ناهنجاری‌های جنینی، آنابلوئیدی‌ها و وضعیت‌هایی مثل هیدروپس بیشتر می‌شود. برخی موارد سقط جنین به آمنیوسنتز ارتباطی ندارند، بلکه حاصل ناهنجاری‌هایی از قبیل دکولمان جفت، لانه‌گزینی غیر طبیعی جفت، ناهنجاری‌های جنینی، ناهنجاری‌های رحمی و عفونت هستند. Wenstrom و همکاران وی (۱۹۹۰) با بررسی ۶۶ مورد مرگ جنین پس از حدود ۱۲۰۰۰ مورد آمنیوسنتز سه ماهه دوم، دریافتند که ۱۲ درصد از موارد مرگ جنین ناشی از وجود عفونت داخل رحمی قبل از انجام آمنیوسنتز بوده‌اند.

دیگر عوارض آمنیوسنتز عبارت‌اند از: نشت مایع آمنیوتیک یا لکه‌بینی گذرای واژن در ۱ تا ۲ درصد از موارد. به دنبال نشت مایع آمنیوتیک که معمولاً حداکثر تا ۴۸ ساعت پس از آمنیوسنتز رخ می‌دهد، شانس زنده ماندن جنین بیش از ۹۰ درصد خواهد بود (Borgida، ۲۰۰۰). برخورد سوزن با جنین نادر است. کشت مایع آمنیوتیک در بیش از ۹۹ درصد موارد موفقیت‌آمیز است، با این حال اگر جنین غیرطبیعی باشد، احتمال رشد سلول‌ها کمتر است (Persutte، ۱۹۹۵).

آمنیوسنتز زودرس

آمنیوسنتز اگر در هفته‌های ۱۱ تا ۱۴ انجام شود، زودرس نامیده می‌شود. تکنیک استفاده شده در این روش، مشابه آمنیوسنتز کلاسیک است؛ اگرچه سوراخ نمودن کیسه آمنیون به علت عدم اتصال پرده‌ها به دیواره رحم مشکل‌تر است. همچنین در آمنیوسنتز زودرس، مایع کمتری کشیده می‌شود (حدود ۱ میلی‌لیتر به ازای هر هفته از بارداری) (Shulman، ۱۹۹۴؛ Sandberg، ۱۹۹۷).

میزان وقوع عوارض پس از عمل، در آمنیوسنتز زودرس به

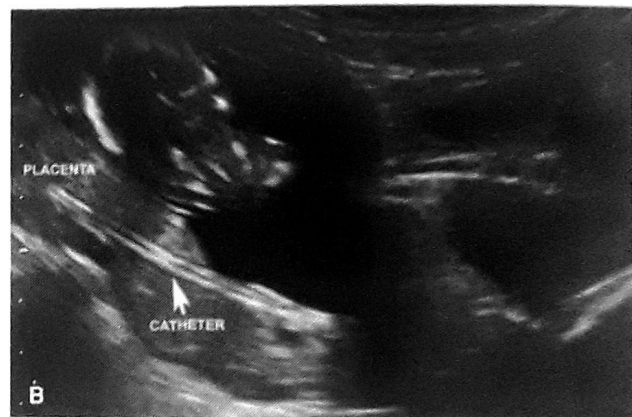
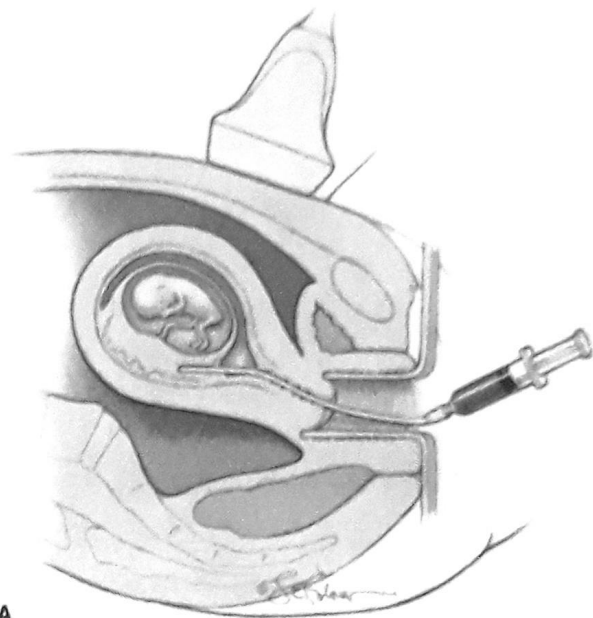
عوارض

میزان کلی از دست رفتن جنین به دنبال CVS، بالاتر از همین نرخ پس از انجام آمنیوسنتز در سه ماهه دوم است. علت آن از دست رفتن‌های خودبه‌خودی زمینه‌ای است، که می‌تواند در بین سه ماهه اول و دوم در غیاب پروسیجرهای جنینی اتفاق افتد. مرگ‌های جنینی مرتبط با CVS قابل مقایسه با مرگ‌های مرتبط با آمنیوسنتز هستند. Caughey و همکارانش (۲۰۰۶) دریافتند که میزان کلی از دست رفتن جنین به دنبال CVS تقریباً ۲ درصد است در حالی که در آمنیوسنتز کمتر از ۱ درصد است. به هر حال، میزان اصلاح شده مرگ‌های ناشی از عمل در هر یک از دو روش مذکور ۱ مورد از هر ۴۰۰ مورد است. موارد استفاده CVS نیز بر میزان مرگ تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال، مرگ جنین‌هایی با افزایش ضخامت ترانس‌لوسنسی گردنی، محتمل‌تر است. و در نهایت «منحنی یادگیری» بر انجام بی‌خطر CVS مؤثر است (Silver، ۱۹۹۰؛ Wijnberger، ۲۰۰۳).

یکی از ایرادات اولیه CVS ارتباط آن با نقایص کوتاهی اندام‌ها و هیپوژن اندامی دهانی فکی بود (Burton، ۱۹۹۲؛ Firth، ۱۹۹۱، ۱۹۹۴؛ Hsieh، ۱۹۹۵) در تصویر ۱۴-۶ نشان داده شده است. بعدها مشخص شد که بروز این نقایص با انجام CVS در هفته ۷ بارداری مرتبط است (Holmes، ۱۹۹۳). زمانی که CVS، از هفته ۱۰ به بعد انجام شود میزان بروز نقایص اندام‌ها، از میزان پایه (۱ مورد از هر ۱۰۰۰ مورد) بیشتر نخواهد بود (Evans، ۲۰۰۵؛ Kuliev، ۱۹۹۶).

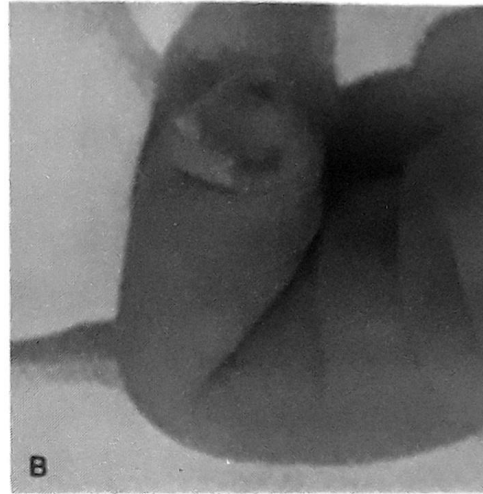
پس از نمونه برداری ترانس سرویکال، لکه‌بینی واژینال نادر نیست؛ اما خود به خود محدود شونده است و موجب از دست رفتن حاملگی نمی‌شود. میزان بروز عفونت کمتر از ۰/۵ درصد است (ACOG، ۲۰۱۶c).

یکی از محدودیت‌های CVS، شناسایی موزائیسیم کروموزومی در ۲ درصد از موارد است (Malvestiti، ۲۰۱۵). در بیشتر موارد، موزائیسیم حاکی از موزائیسیم محدود جفتی است نه موزائیسیم حقیقی و وجود دو رده سلولی در جنین (فصل ۱۳) باید آمنیوسنتز انجام شود و اگر نتیجه طبیعی بود، موزائیسیم محدود به جفت تلقی می‌شود. موزائیسیم محدود به جفت موجب کاهش رشد جنین و مرده‌زایی می‌شود (Baffero، ۲۰۱۲).



تصویر ۱۴-۵. A. CVS (نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی) ترانس سرویکال. B. کاتتر به جفت وارد شده و نشانه‌گذاری می‌شود.

مناسب شود. اگر بیمار از نظر آنتی ژن Rh، D- منفی بوده و حساس نیز نشده باشد، پس از انجام CVS ایمونوگلوبین آنتی-D- برای وی تجویز می‌شود.



تصویر ۶-۱۴. هیپوزنر اندامی دهانی فکی با نفخ اندام عرضی و فقدان با هیپوبلازی زبان یا فک مشخص می‌شود. تصور می‌شود این نقایص ناشی از اختلال عروقی و مستعاقب آن از دست رفتن بافت باشد. A. سونوگرافی در هفته ۲۵

حاملگی از دست رفتن اندام جنین که شامل دست راست وی است را نشان می‌دهد. B. عکس اندام انتهایی سمت راست از همان نوزاد. نمونه‌برداری CVS در این حاملگی انجام نشد.

■ نمونه‌گیری از خون جنینی

استریل، یک سوزن اسپاینال شماره ۲۲ یا ۲۳ را به درون ورید نافی وارد کرده و خون را به آرامی به درون یک سرنگ هپارینه می‌کشد (تصویر ۷-۱۴). دید کافی از محل سوزن ضروری است. درست مثل آمنیوسنتز، گاهی با توجه به ساختار فیزیکی بیمار، ممکن است سوزن بلندتری نیاز باشد. نمونه‌گیری از خون جنین، اغلب در نزدیکی محل اتصال بند ناف (جایی که اگر جفت در قدام باشد، وارد کردن سوزن به بند ناف راحت‌تر است) انجام می‌شود. در روش دیگر، یک حلقه آزاد از بند ناف، سوراخ می‌شود. به دلیل اینکه نمونه‌گیری از خون جنین، نسبت به دیگر عمل‌های جنینی به زمان بیشتری نیاز دارد، ممکن است یک بی‌حس‌کننده موضعی تجویز شود. در برخی از مراکز برای پیشگیری، از آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شود؛ هرچند که هیچ کارآزمایی که مؤید این اقدام باشد در دست نیست. باید از سوراخ نمودن شریان اجتناب کرد، زیرا ممکن است باعث اسپاسم عروقی و برادی‌کاردی جنین شود. پس از اینکه سوزن خارج شد فعالیت قلب جنین ثبت می‌شود، و محل جهت وجود یا عدم وجود خونریزی بررسی می‌شود.

از این روش که PUBS (نمونه‌گیری از خون بند ناف از طریق پوست^۱) یا کوردوسنتز^۲ نیز خوانده می‌شود، نخستین بار برای انتقال گلبول‌های قرمز، در زمینه آنمی ناشی از آلوایمونیزاسیون استفاده شد. ارزیابی آنمی جنین تاکنون نیز شایع‌ترین مورد استفاده از PUBS باقی مانده است (فصل ۱۶). نمونه‌گیری از خون جنین همچنین برای ارزیابی و درمان آلوایمونیزاسیون پلاکت و برای تعیین کاریوتیپ جنین به ویژه در مواردی که به وسیله آمنیوسنتز یا CVS، موزائیکم تشخیص داده شده است، استفاده می‌شود. تعیین کاریوتیپ با استفاده از خون جنین ظرف مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت انجام می‌شود. بنابراین، به طور چشمگیری از آمنیوسنتز و CVS که به ۷ تا ۱۰ روز زمان نیاز دارند، سریع‌تر است. گرچه خون جنین را تقریباً می‌توان برای انجام همه آزمایش‌هایی که بر روی خون نوزاد انجام می‌شود، بررسی کرد، اما بهبود آزمایش‌هایی که با آمنیوسنتز و CVS انجام می‌شوند، نیاز به شکافتن شریان جنین را در بیشتر موارد برطرف کرده‌اند (جامعه طب مادر و جنین، ۲۰۱۳).

تکنیک

کاربر تحت هدایت مستقیم سونوگرافی و با استفاده از روش‌های

1- Percutaneous umbilical blood sampling
2- Cordocentesis

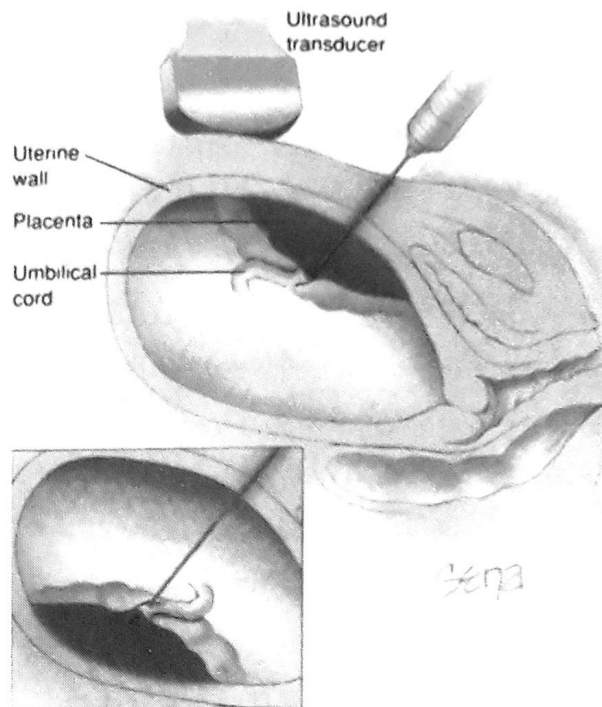
عوارض

نرخ از دست رفتن جنین در پی نمونه‌گیری از خون وی، در حدود ۱/۴ درصد است (Ghidini, ۱۹۹۳; Tongsong, ۲۰۰۱). نرخ واقعی مرگ جنین با توجه به موارد استفاده از این روش و وضعیت جنین متفاوت است. دیگر عوارض عبارت‌اند از: خونریزی از عروق بند ناف در ۲۰ تا ۳۰ درصد از موارد، خونریزی مادر - جنینی (تقریباً در ۴۰ درصد از مواردی که سوزن از جفت عبور می‌کند)، و برادی‌کاردی جنین در ۵ تا ۱۰ درصد موارد (Boupaijit, ۲۰۱۲; جامعه طب مادر و جنین، ۲۰۱۳). اکثر عوارض، زودگذر بوده و با بهبود کامل جنین همراه هستند، اما گاه این عوارض باعث مرگ جنین می‌شوند.

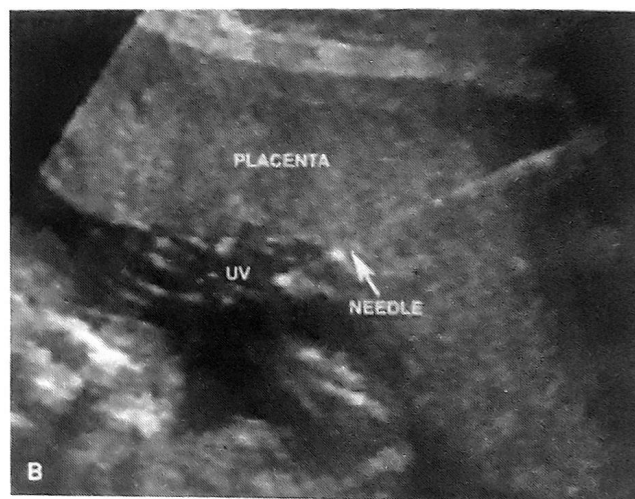
در مطالعه‌ای که بر روی بیش از ۲۰۰۰ مورد نمونه‌گیری از خون جنین انجام گرفت، مقایسه بین گرفتن خون از نزدیکی محل اتصال بند ناف، و شکافتن یک لوپ آزاد، هیچ تفاوتی در میزان موفقیت عمل، مرگ جنین، خونریزی قابل رؤیت از بند ناف، یا برادی‌کاردی در جنین را نشان نداد. اگر نمونه خون از محل ورود بند ناف به جفت گرفته شود، زمان انجام عمل به طور چشمگیری در مقایسه با وقتی که نمونه از یک حلقه آزاد گرفته شود، کوتاه‌تر است (۵ دقیقه در مقابل ۷ دقیقه). با این حال، در گرفتن خون از محل ورود بند ناف، نرخ آلوده شدن نمونه به خون مادر بالاتر است (Tangshewinsirikul, ۲۰۱۱).

■ آزمایش‌های ژنتیک قبل از لانه‌گزینی

در زوج‌هایی که لقاح خارج رحمی (IVF) انجام می‌دهند، آزمایش‌های ژنتیکی که پیش از لانه‌گزینی بر روی اووسیت و رویان صورت می‌گیرد، ممکن است اطلاعات با ارزشی در خصوص مجموعه کروموزومی و بیماری‌های تک‌ژنی به دست دهد. دو گروه مجزا از این آزمایش‌ها وجود دارد که هر یک موارد استفاده متفاوتی دارد؛ این دو گروه عبارت‌اند از: تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD)، و غربال‌گری ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGS). پیش از در نظر گرفتن این روش‌ها، مشاوره ژنتیکی جامع، ضروری است. سه تکنیک وجود دارد که در هر دو گروه از آزمایش‌های ژنتیک پیش از لانه‌گزینی

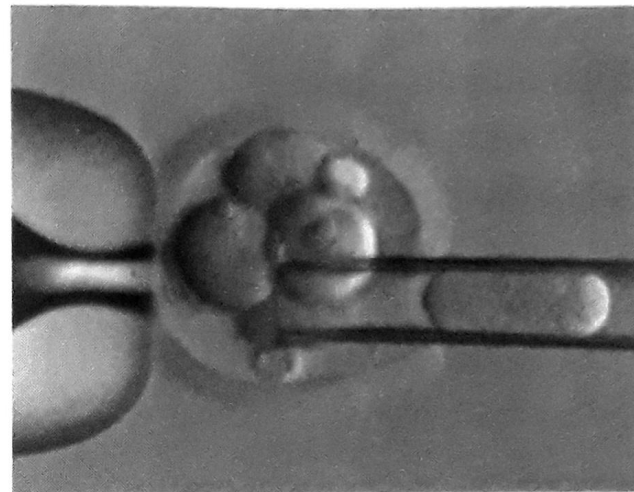


A



B

تصویر ۷-۱۴. نمونه‌برداری از خون جنین. A. نحوه دسترسی به ورید نافی، براساس محل قرارگیری جفت و موقعیت بند ناف متغیر است. در جفت‌های قدامی، سوزن ممکن است از جفت بگذرد. کادر پایین: در جفت‌های خلفی، سوزن پیش از نفوذ به ورید نافی از مایع آمنیونی عبور می‌کند. در روشی دیگر، ممکن است دسترسی از طریق لوپ آزاد بند ناف صورت پذیرد. سونوگرافی نشان‌دهنده جفت قدامی است در حالی که سوزن از میان جفت عبور می‌کند تا بداخل ورید نافی (UV) وارد شود.



تصویر ۸-۱۴. نمونه گیری از بلاستومر. یک بلاستومر انتخاب می شود. سپس این سلول به درون پیپت کشیده می شود.

منعکس کننده ترکیب کروموزومی رویان در حال رشد نباشد (جامعه طب باروری آمریکا، ۲۰۰۸). علاوه بر این، میزان لانه گزینی رویان طبیعی متعاقب این روش کمی کمتر است. ۳. بیوسی از تروفکتودرم، شامل خارج کردن ۷-۵ سلول از یک بلاستوسیست ۶-۵ روزه است. یکی از مزایای این روش این است که چون تروفکتودرم منشأ سلول های تروفوبلاست (جفت) است، هیچ سلولی از رویان در حال رشد گرفته نمی شود. از معایب آن هم این است که چون این روش دیرتر انجام می شود، اگر انجام بررسی ژنتیکی به سرعت میسر نباشد، ممکن است سرمداری^۱ و انتقال رویان طی یک چرخه IVF ضروری باشد.

تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD)

علت اینکه زوجها روش IVF را انتخاب می کنند معمولاً ناهنجاری ژنتیکی است تا ناباروری. زمانی که یکی از والدین یا هر دو، ناقل شناخته شده یک بیماری ژنتیکی خاص یا یک بازآرایی کروموزومی متعادل هستند، ممکن است تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی (PGD) برای تعیین ابتلا یا عدم ابتلای اووسیت یا رویان انجام شود. فقط رویان هایی که ناهنجاری را ندارند، اجازه لانه گزینی می یابند.

این اقدام کاربردهای وسیعی دارد. از این روش برای موارد ذیل استفاده می شود: تشخیص بیماری های تک ژنی مثل فیروز کیستیک، بتا تالاسمی و هموفیلی؛ برای تعیین جنسیت جنین در بیماری های وابسته به X؛ برای تشخیص جهش هایی مانند *BRC-1* که موجب بیماری نمی شوند، اما خطر ابتلا به بیماری را به شدت افزایش می دهند؛ و برای تطبیق دادن آنتی ژن های لکوسیت انسانی به منظور انجام پیوند سلول های بنیادی بند ناف برای خواهر یا برادر جنین (de Wert، ۲۰۰۷؛ Fragouli، ۲۰۰۷؛ Grewal، ۲۰۰۴؛ Rund، ۲۰۰۵؛ Xu، ۲۰۰۴).

از آنجا که معمولاً تنها یک یا دو سلول برای بررسی در دسترس است و به دلیل اینکه تکمیل سریع آزمایش ضروری است، این روش به لحاظ تکنیکی چالش برانگیز است. خطرهای شامل شکست در تکثیر قطعه ژنتیکی دلخواه، انتخاب یک سلول

انجام می شود:

۱. آنالیز جسم قطبی روشی است که به منظور پی بردن به ابتلا یا عدم ابتلای یک اووسیت در حال تکامل، به یک بیماری ژنتیکی با توارث مادری استفاده می شود. به صورت طبیعی اجسام قطبی اول و دوم، پس از میوز I و II از اووسیت در حال تکامل دفع می شوند، و برداشت آنها بر روی تکامل جنین تأثیر نمی گذارد، ولی دو روش دستکاری ظریف و جداگانه لازم است و ناهنجاری های ژنتیکی با منشاء والد پدر شناسایی نمی شوند. در مطالعه ای که اخیراً انجام شد، از این تکنیک با دقت بیش از ۹۹ درصد برای تشخیص ۱۴۶ بیماری مندلی استفاده شد. (Kuliev، ۲۰۱۱).

۲. بیوسی از بلاستومر، در مرحله ۶ تا ۸ سلولی (کلیواژ) در زمانی که رویان ۳ روز دارد انجام می شود. در این روش هر دو ژنوم پدری و مادری قابل ارزیابی هستند. در این روش، همان طور که در تصویر ۸-۱۴ نیز نشان داده شده است، یک سلول از میان سوراخی که در زونا پلوسیدا ایجاد شده است خارج می شود. همان طور که در ادامه شرح داده خواهد شد، یکی از محدودیت های ویژه این تکنیک در ارزیابی آنوپلویدی این است که موزائیسم بلاستومر ممکن است

American College of Medical Genetics: Technical standards and guidelines for CFTR mutation testing. 2006. Available at: https://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm. Accessed December 30, 2016

American College of Obstetricians and Gynecologists: Hemoglobinopathies in pregnancy. Practice Bulletin No. 78, January 2007, Reaffirmed 2015

American College of Obstetricians and Gynecologists: Neural tube defects. Practice Bulletin No. 44, July 2003, Reaffirmed 2016a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162, May 2016b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Screening for fetal aneuploidy. Practice Bulletin No. 163, May 2016c

American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening in the age of genomic medicine. Committee Opinion No. 690, March 2017a

American College of Obstetricians and Gynecologists: Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691, March 2017b

American College of Obstetricians and Gynecologists: Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640, September 2015, Reaffirmed 2017c

American Society for Reproductive Medicine: Preimplantation genetic testing: a Practice Committee Opinion. Fertil Steril 90: S136, 2008

Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, et al: Fetal fraction in maternal plasma cell-free fetal DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 41(1):26, 2013

Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawloski LL, et al: Detection rates for aneuploidy by first-trimester and sequential screening. Obstet Gynecol 126(4):753, 2015

Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, et al: Confined placental mosaicism at chorionic villus sampling: risk factors and pregnancy outcome. Prenat Diagn 32(11):1102, 2012

Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 151(8):1078, 1985

Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD: Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. N Engl J Med 317(22):1371, 1987

Benn PA, Leo MV, Rodis JF, et al: Maternal serum screening for fetal trisomy 18: a comparison of fixed cutoff and patient-specific risk protocols. Obstet Gynecol 93 (5 Pt 1):707, 1999

Best KE, Tennant PW, Addor MC, et al: Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 97(5):F353, 2012

Bianchi DW, Chudova D, Schnert AJ, et al: Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult malignancies. JAMA 314(2):162, 2015

Bombard AT, Powers JF, Carter S, et al: Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 172(3):868, 1995

Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, et al: Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 183(4):937, 2000

Boupaizit K, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al: Effect of placental penetration during cordocentesis at mid-pregnancy on fetal outcomes. Prenat Diagn 32(1):83, 2012

Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM: Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. Lancet 2(7835):923, 1973

Brock DJ, Sutcliffe RG: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 2(7770):197, 1972

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al: The genetic sonogram, a method for risk assessment for Down syndrome in the mid trimester. J Ultrasound Med 21(10):1087, 2002

Bush MC, Malone FD: Down syndrome screening in twins. Clin Perinatol 32(2):373, 2005

Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, et al: Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 200(3):257.e1, 2009

Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, et al: The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. Prenat Diagn 33(12):1119, 2013

Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 351(9098):242, 1998

Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al: National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 76(11):747, 2006

Caughy AB, Hopkins LM, Norton ME: Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. Obstet Gynecol 108(3):612, 2006

Centers for Disease Control and Prevention: Natality trends in the United States, 1909–2013. 2015. Available at: <https://blogs.cdc.gov/nchs-data-visualization/natality-trends/>. Accessed December 15, 2016

بلون هسته، و آلودگی با سلول‌های مادری می‌شود. به ندرت ممکن است رویان مبتلا با این تصور که سالم است لانه‌گزینی کند، و رویان سالم به اشتباه غیر طبیعی تلقی شده و دور انداخته شود. به همین دلیل، جامعه طب باروری آمریکا (۲۰۰۸)، توصیه به انجام تست‌های تشخیصی پره‌ناتال بیشتر (مانند CVS یا آمنیوسنتز) برای تأیید نتایج PGD می‌کند.

غربالگری ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی (PGS)

این اصطلاح برای غربالگری آنوپلوئیدی استفاده می‌شود؛ غربالگری آنوپلوئیدی پیش از انتقال IVF بر روی اووسیت یا رویان انجام می‌شود. این نوع غربالگری در مورد زوج‌هایی استفاده می‌شود که مبتلا یا ناقل ناهنجاری ژنتیکی شناخته شده نیستند. گرچه به لحاظ تئوری غربالگری ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی فواید آشکاری دارد، در عمل با چالش‌های چشمگیری مواجه شده است.

وقتی بلاستومرهای رویانی در مرحله کلیواژ هستند، موزائیسیم در آنها شایع بوده و از نظر بالینی اهمیت ندارد؛ زیرا اغلب منعکس‌کننده محتوای کروموزومی واقعی رویان نیست. علاوه بر این، در میان زنان ۳۵ ساله یا مسن‌تر، میزان بارداری پس از انجام غربالگری پیش از لانه‌گزینی با روش FISH، در مقایسه با وقتی که IVF بدون غربالگری انجام می‌شود، به طور چشمگیری کاهش می‌یابد (Mastenbroek، ۲۰۰۷، ۲۰۱۱). به دلیل آنکه تعداد جفت کروموزومی در هسته سلول که با روش FISH قابل ارزیابی هستند، محدود است. اخیراً تلاش‌ها بیشتر بر استفاده از غربالگری کروموزومی جامع با استفاده از CMA استوار است (Dahdouh، ۲۰۱۵).

منابع

Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, et al: Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 41(3):247, 2013

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 45(1):16, 2015

فصل ۱۵



اختلالات جنینی @khu_medical

آنمی جنینی

آلویمونیزاسیون گلبول قرمز

خونریزی جنینی - مادری

ترومبوسیتوپنی جنینی

هیدروپس فتاليس

سندرم آینه

۲۴- تالاسمی، یا ممکن است همچون بسیاری از مالفورماسیون‌های ساختاری، ایرادهای تکاملی تک‌گیر باشند. در این فصل کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی جنینی، در کنار هیدروپس فتاليس ایمنی یا غیرایمنی، مورد بحث قرار گرفته‌اند. مالفورماسیون‌های ساختاری دوران جنینی در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند؛ ایرادهای ژنتیکی در فصل ۱۳ و ۱۴ نوشته شده‌اند؛ و سایر موقعیت‌های نیازمند به درمان‌های طبی یا جراحی دوران جنینی در فصل ۱۶ گرد آمده‌اند. چون عفونت‌های مادرزادی در حقیقت ناشی از عفونت یا کلونیزاسیون مادر می‌باشند، آنها را در فصل ۶۴ و ۶۵ مورد بحث قرار می‌دهیم.

آنمی جنینی

آنمی جنینی علل متعددی دارد که از بین آنها آلویمونیزاسیون گلبول‌های قرمز از همه شایع‌تر است و ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های مادر از خلال جفت و تخریب گلبول‌های قرمز جنینی می‌باشد. آلویمونیزاسیون باعث تولید بیش از حد گلبول‌های قرمز نابالغ جنینی و نوزادی می‌شود که اریتروبلاستوزیس فتاليس نام دارد و در حال حاضر به آن بیماری همولیتیک جنین و نوزاد (HDFN) اطلاق می‌شود. گروهی از عفونت‌های مادرزادی نیز با آنمی جنینی مرتبط هستند، از این میان به خصوص می‌توان به عفونت با پاروویروس B۱۹ اشاره کرد که در فصل ۶۴ مورد بحث قرار گرفته است. در میان مردمان آسیای جنوب شرقی ۲۴- تالاسمی یک علت شایع آنمی شدید و هیدروپس غیرایمنی است. خونریزی جنین به مادر

ادم ژنرالیزه جنین حالتی نادر است که جنین و جفت عمدتاً ادماتو هستند. در نتیجه ارتشاح سرمی جنین قسمت اعظم ادم را به دست می‌آورد و جفت به سه تا چهار برابر اندازه طبیعی‌اش می‌رسد. گرچه معادله خوبی در مورد این موضوع نوشته شده است ولی توضیح مانع‌کننده‌ای در مورد این ناهنجاری تاکنون داده نشده است.

J. Whitridge Williams (1903)

در مورد اختلالات جنینی در اولین ویرایش این کتاب مطالب کمی نوشته شده بود. ادم ژنرالیزه که در بالا توضیح داده شد، امروزه به نام هیدروپس فتاليس خوانده می‌شود.

هیدروپس نمونه‌ای احتمالی از اختلالات دوران جنینی است و می‌تواند تظاهر یک بیماری شدید باشد که طیفی وسیع از آنیولوژی‌های مختلف آن را ایجاد می‌کنند. اختلالات جنینی ممکن است اکتسابی باشند مانند آلویمونیزاسیون، می‌توانند ژنتیکی باشند همچون هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه یا

اریتروسیته را انجام می دهند. این آنتی بادی ها همچنین می توانند در حین بارداری برای جنین زیان آور باشند. همان طور که ذکر شد، آنتی بادی های مادری قادر هستند از جفت عبور کنند و سبب لیز گلبول های قرمز جنینی و آنمی شوند.

به طور تیپیک، هر جنین دست کم یک آنتی ژن گلبول قرمز از پدر به طور وراثتی دریافت می کند که مادر فاقد آن است. بنابراین در صورتی که اریتروسیته های جنینی به میزان کافی وارد گردش خون مادر شوند، باعث برانگیخته شدن پاسخ ایمنی مادر می شوند و ممکن است مادر در مقابل آنها حساس شود. با این وجود، به دلیل ذکر شده در ادامه، آلوایمونیزاسیون پدیده ای ناشایع است: (۱) شیوع پایین آنتی ژن های گلبول قرمز ناسازگار؛ (۲) ناکافی بودن عبور آنتی ژن های جنینی یا آنتی بادی های مادری از طریق جفت؛ (۳) ناسازگاری ABO مادری و جنینی که سبب پاکسازی سریع اریتروسیته های جنینی از گردش خون مادر، پیش از برانگیخته شدن پاسخ ایمنی مادر می شود؛ (۴) متغیر بودن خاصیت آنتی ژنی؛ و (۵) متغیر بودن پاسخ ایمنی مادر نسبت به آنتی ژن ها.

بر پایه مطالعات غربالگری جامعه نگر، شیوع آلوایمونیزاسیون گلبول قرمز در بارداری در حدود ۱ درصد است (Bollason, ۲۰۱۷؛ Koelewijn, ۲۰۰۸). اغلب موارد آنمی های شدید جنینی که نیازمند ترانسفوزیون پیش از تولد هستند، مربوط به آلوایمونیزاسیون anti-D، anti-Kell، یا anti-C یا anti-E می باشند (deHaas, ۲۰۱۵).

شناسایی آلوایمونیزاسیون

به طور روتین غربالگری آنتی بادی ها و تعیین گروه خون در اولین ملاقات پیش از تولد ارزیابی می شود و آنتی بادی های غیرمتصل در سرم مادر توسط آزمون کومبس غیرمستقیم شناسایی می شوند (فصل ۹). در صورت مثبت بودن نتایج، آنتی بادی های اختصاصی شناسایی می شوند، زیر نوع ایمونوگلوبولینی آنها و تعلق آنها به IgM یا IgG تعیین می شود، و میزان تیتراسیون آنها

گاهگاه منجر به آنمی جنینی می شود که جلوتر مورد بحث قرار گرفته است. علل نادر آنمی عبارتند از اختلالات تولید گلبول قرمز مانند آنمی بلفکان - دیاموند^۱ و آنمی فانکونی^۲؛ آنزیموپاتی های گلبول قرمز مانند کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز و کمبود پیرووات کیناز؛ ایرادهای ساختاری گلبول قرمز مانند اسفروسیتوز وراثتی و الیتوسیتوز؛ و اختلالات میلوپرولیفراتیو مانند لوسمی ها. تشخیص آنمی ممکن است با بررسی نمونه خون جنینی باشد که در فصل ۱۴ نوشته شده است یا از طریق ارزیابی داپلر حداکثر سرعت سیستولیک در شریان مغزی میانی (MCA) جنینی مطرح شود که جلوتر تشریح شده است.

آنمی پیشرونده جنینی، هر علتی که داشته باشد، به نارسایی قلبی، هیدروپس فتالیس، و در نهایت مرگ منتهی می شود خوشبختانه، شیوع و سیر این اختلال ویرانگر با پیشگیری و درمان به صورت شگفت انگیزی تغییر کرده است. پیشگیری از آلوایمونیزاسیون RhD با استفاده از ایمونوگلوبولین آنتی D، و تشخیص و درمان آنمی جنینی، به ترتیب، با استفاده از مطالعات داپلر MCA و ترانسفوزیون داخل رحمی، به نحو قابل توجهی شیوع و سیر این اختلال کشنده را تغییر داده اند. جنین هایی که به شدت آنمیک بوده اند و در داخل رحم تحت ترانسفوزیون قرار گرفته اند میزان بقایی حدود ۹۰ درصد داشته اند، حتی در موارد هیدروپس فتالیس نیز این رقم قریب به ۸۰ درصد است (Lindenberg, ۲۰۱۳؛ Zwiers, ۲۰۱۷).

■ آلوایمونیزاسیون گلبول قرمز

در حال حاضر ۳۳ سیستم گروه خونی متفاوت و ۳۳۹ آنتی ژن گلبول قرمز توسط جامعه بین المللی انتقال خون^۳ مورد شناسایی قرار گرفته اند (Storry, ۲۰۱۴). هرچند برخی از آنها به لحاظ ایمونولوژیک و ژنتیک مهم هستند، بسیاری دیگر به قدری نادر هستند که اهمیت بالینی چندانی ندارند. هر فرد فاقد یک آنتی ژن اختصاصی گلبول قرمز، ممکن است در مواجهه با آن آنتی ژن، آنتی بادی بسازد. این جنین آنتی بادی هایی، در صورت دریافت خون ناسازگار، می توانند برای فرد مزبور زیان آور باشند و یا در حین بارداری وی باعث صدمه به جنین شوند. به همین دلیل بانک های خون به طور روتین غربالگری آنتی ژن های

1- Blackfan-Diamond anemia

2- Fanconi anemia

3- International Society of Blood Transfusion

جدول ۱-۱۵. آنتی‌ژن‌های فرعی گلبول قرمز و ارتباط آنها با بیماری همولیتیک جنینی

سیستم گروه خونی	آنتی‌ژن‌ها	احتمال همولیز جنینی
CDE (Rh)	D, c	خطر بیماری شدید
	E, Be ^a , Ce, Cw, Cx, ce, Dw, Evans, e, G, Goa7, Hr, Hro, JAL, HOFM, LOCR, Riv, Rh29, Rh32, Rh42, Rh46, STEM, Tar	خطر بیماری خفیف، بیماری شدید ناشایع
Kell	K	خطر بیماری شدید
	k, Kp ^a , Kp ^b , K11, K22	خطر بیماری خفیف، بیماری شدید ناشایع
	Ku, Js ^a , Js ^b , Ula	
Duffy	Fy ^a	خطر بیماری خفیف، بیماری شدید یا ناشایع
	Fy ^b	با بیماری همولیتیک جنینی همراه نیست.
Kidd	Jk ^a	احتمال بیماری خفیف
	Jk ^b , Jk ³	
MNS	M, N, S, s, U, Mt ^a , Ena, Far, Hil, Hut, Mi ^a , Mit, Mut, Mur, Mv, sD, Vw	خطر بیماری خفیف، بیماری شدید ناشایع
Colton	Co ^a , Co ³	خطر بیماری خفیف، بیماری شدید ناشایع
Diego	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , Wr ^b	خطر بیماری خفیف، بیماری شدید یا شایع
Dombrock	Do ^a , Gy ^a , Hy, Jo ^a	احتمال بیماری خفیف
Gerbich	Ge ² , Ge ³ , Ge ⁴ , Ls ^a	احتمال بیماری خفیف
Scianna	Sc2	احتمال بیماری خفیف
	I, i	احتمال بیماری همولیتیک جنینی همراه نیست
Lewis	Le ^a , Le ^b	احتمال بیماری همولیتیک جنینی همراه نیست

مورد بحث قرار می‌گیرد.

ناسازگاری گروه خونی CDE (Rh)

سیستم CDE شامل پنج پروتئین یا آنتی‌ژن گلبول قرمز است که عبارتند از: C, c, D, E, و e. آنتی‌ژن d شناسایی نشده است و D- منفی به صورت فقدان آنتی‌ژن D تعریف می‌شود. با وجودی که اغلب مردم D- مثبت یا منفی هستند، بیش از ۲۰۰ گونه آنتی‌ژن D وجود دارد (Daniels, ۲۰۱۳). Rh قبلاً رزوس گفته می‌شد چون تصویری اشتباه وجود داشت که گلبول‌های قرمز از میمون‌های رزوس آنتی‌ژن‌های گروه خونی انسانی را بیان می‌کنند. در پزشکی انتقال خون، «رزوس» دیگر استفاده

از نظر کمی سنجش می‌گردد. تنها آنتی‌بادی‌های IgG از اهمیت برخوردار نیست، چون IgM قادر به عبور از جفت نیست. آنتی‌بادی‌های منتخب و توانایی آنها در ایجاد آنتی همولیتیک در جدول ۱-۱۵ فهرست شده‌اند. تیتراژ بحرانی سطحی است که به طور بالقوه امکان ایجاد آنتی همولیتیک جنینی قابل توجه در آن وجود دارد. این مقدار برای هر آنتی‌بادی متفاوت است و هر آزمایشگاه میزان مورد نظر خود را دارد که به طور معمول بین ۱:۸ و ۱:۳۲ متغیر است. در صورتی که تیتراژ بحرانی برای آنتی‌بادی anti-D را ۱:۱۶ باشد، در نظر بگیریم، در آن صورت اگر تیتراژ بیمار $\leq 1:16$ باشد، بیماری همولیتیک شدید محتمل است. در این میان حساسیت Kell استثنایی مهم محسوب می‌شود که در صفحات پیش رو

نمی‌شود (Sandler, ۲۰۱۷).

آنتی‌ژن‌های CDE از لحاظ بالینی حائز اهمیت هستند. افراد D-منفی ممکن است پس از یک بار مواجهه با میزان کمی از اریتروسیت‌های جنینی در حد ۰/۱ میلی‌لیتر، حساس شوند (Bowman, ۱۹۸۸). دو ژن عامل این وضعیت، یعنی *RHD* و *RHCE*، روی بازوی کوتاه کروموزوم یک قرار دارند و توارث آنها همراه با یکدیگر است و به سایر ژن‌های گروه خونی مرتبط نیست. میزان بروز آنها برحسب نژاد و قومیت فرد متفاوت است. قریب به ۸۵ درصد سفیدپوستان آمریکایی غیر اسپانیایی تبار D-مثبت هستند، ۹۰ درصد بومیان آمریکا، ۹۳ درصد آمریکایی‌های آفریقایی تبار و آمریکایی‌های اسپانیایی تبار و ۹۹ درصد آسیایی‌ها نیز D-مثبت هستند (Garratty, ۲۰۰۴).

عارضه‌دار شدن بارداری به دلیل آلوایمونیزاسیون D بین ۰/۵ تا ۰/۹ درصد متغیر است (Howard, ۱۹۹۸; Koelewijn, ۲۰۰۸; Martin, ۲۰۰۵). بدون استفاده از پیشگیری با ایمونوگلوبولین anti-D، احتمال ایجاد آلوایمونیزاسیون در یک مادر RhD-منفی که شیرخواری با RhD-مثبت و سازگار از نظر ABO را وضع حمل نموده، ۱۶ درصد است. از این میزان، ۲ درصد موارد تا زمان وضع حمل حساس خواهند شد، ۷ درصد در طی ۶ ماه پس از زایمان حساس می‌شوند، و در ۷ درصد باقی‌مانده که حساس بالقوه خوانده می‌شوند، تنها در بارداری بعدی آنتی‌بادی به میزان قابل شناسایی تولید می‌شود (Bowman, ۱۹۸۵). در صورت ناسازگاری ABO خطر ایجاد آلوایمونیزاسیون D بدون اعمال پیشگیری قریب به ۲ درصد است (Bowman, ۲۰۰۶). دلیل تفاوت این میزان، بسته به گروه خونی جنین به تخریب اریتروسیت‌های ناسازگار از نظر ABO برمی‌گردد که احتمال حساس‌سازی را کاهش می‌دهد. حساس‌سازی D در طی عوارض بارداری در سه ماهه نخست، طی انجام اقدامات تشخیصی پیش از تولد، و در زمان وارد آمدن ضربه به مادر نیز محتمل است (جدول ۲-۱۵).

آنتی‌ژن‌های C، c، E و e از ایمونوژنیسیته کمتری نسبت به آنتی‌ژن D برخوردار هستند، ولی آنها نیز می‌توانند سبب ایجاد بیماری همولیتیک شوند. طبق مطالعات غربالگری حساس‌سازی نسبت به آنتی‌ژن‌های E، c و C قریب به ۰/۳ درصد بارداری‌ها

را عارضه‌دار می‌کند و عامل حدود ۳۰ درصد موارد آلوایمونیزاسیون گلوبول قرمز است (Howard, ۱۹۹۸; Koelewijn, ۲۰۰۸). آلوایمونیزاسیون anti-E شایع‌ترین مورد است، لیکن موارد نیاز به ترانسفوزیون جنین یا نوزاد در بیماران مبتلا به آلوایمونیزاسیون anti-c به میزان قابل توجهی بالاتر از آلوایمونیزاسیون anti-E یا anti-C است (Hackney, ۲۰۰۴; Koelewijn, ۲۰۰۸; de Haas, ۲۰۱۵).

پدیده مادر بزرگ. در عمل در کل بارداری‌ها مقدار اندکی از خون مادر وارد جریان خون جنینی می‌شود. روش PCR وجود DNA مادری D-مثبت را در خون محیطی نوزادان نارس و سر موعد متولد شده D-منفی، شناسایی کرده است (Lazar, ۲۰۰۶). بنابراین امکان حساس‌سازی جنین دختر D-منفی که با گلوبول‌های قرمز D-مثبت مادرش مواجهه داشته است، وجود دارد. چنین فردی پس از بالغ شدن، ممکن است حتی پیش از نخستین بارداری یا در اوایل آن نیز آنتی‌بادی‌های anti-D تولید کند. این مکانیسم تئوری مادر بزرگ نام دارد و می‌تواند باعث به خطر افتادن جنین فعلی به دلیل وجود آنتی‌بادی‌های مادر شود که وجود آنها از اریتروسیت‌های مادر بزرگ جنین نشأت گرفته است.

آلوایمونیزاسیون نسبت به آنتی‌ژن‌های فرعی

به دلیل تجویز روتین ایمونوگلوبولین anti-D جهت پیشگیری از آلوایمونیزاسیون anti-D، نسبتاً بیشتر موارد بیماری‌های همولیتیک توسط آنتی‌ژن‌های دیگر گلوبول‌های قرمز به جز آنتی‌ژن D ایجاد می‌شوند (Koelewijn, ۲۰۰۸; ACOG, ۲۰۱۶). که تحت عنوان آنتی‌ژن‌های فرعی نیز شناخته می‌شوند. در این میان آنتی‌بادی‌های *Kell* از همه شایع‌تر هستند. آنتی‌بادی‌های *Duffy* گروه *A - Fy^a - anti-MNS*، و گروه *anti-JK - Kidd* نیز به نسبت شایع هستند (Moise, ۲۰۱۵; de Haas, ۲۰۱۵). اغلب موارد حساس‌سازی نسبت به آنتی‌ژن‌های فرعی نتیجه انتقال خون ناسازگار هستند. در صورت شناسایی آنتی‌بادی ضد گلوبول قرمز از نوع IgG و شک به قابل توجه بودن آن، پزشک باید بسیار محتاطانه اقدام نماید و بارداری

Kell- منفی محسوب می‌شوند. گروه خونی Kell به طور روتین تعیین نمی‌شود و قریب به ۹۰ درصد موارد حساس‌شدگی بر علیه Kell ناشی از انتقال خون Kell- مثبت هستند. بنابراین داشتن سابقه انتقال خون از اهمیت برخوردار است.

در صورتی که حساس‌شدگی بر علیه Kell ناشی از ناسازگاری مادری - جنینی باشد، می‌تواند سریع‌تر و شاید شدیدتر از حساس‌شدگی نسبت به D و سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی باشد. این موضوع به دلیل اتصال آنتی‌بادی‌های Kell به پیش‌ساز اریتروسیت‌های جنینی در مغز استخوان جنین و جلوگیری از پاسخ هماتوپوئیک به آنمی است. به دلیل تولید کمتر اریتروسیت‌ها، میزان همولیز نیز پایین‌تر خواهد بود. این مشکلات می‌توانند مانع از پیش‌بینی وجود آنمی شدید براساس تیتراژ آنتی‌بادی Kell در خون مادر، شوند. یکی از راه‌حل‌ها می‌تواند تعیین تیتراژ بحرانی پایین‌تری (۱:۸) برای حساس‌شدگی نسبت به Kell باشد (Moise, ۲۰۱۲). کالج زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶) توصیه به عدم استفاده از تیتراژ آنتی‌بادی جهت کنترل بارداری‌های حساس شده نسبت به Kell می‌کند.

ناسازگاری گروه خونی ABO

ناسازگاری گروه‌های خونی اصلی آنتی‌ژن‌های A و B شایع‌ترین عامل بیماری همولیتیک در نوزادان و شیرخواران است، لیکن در دوران جنینی سبب همولیز قابل توجهی نمی‌شود. قریب به ۲۰ درصد نوزادان دچار ناسازگاری گروه خونی ABO هستند، با این وجود، تنها ۵ درصد موارد علامت بالینی دارند و آنمی ایجاد شده نیز به طور معمول خفیف است.

این مشکل با ناسازگاری CDE از جنبه‌های مختلف، متفاوت است. در وهله نخست، ناسازگاری ABO اغلب در اولین شیرخوار مشاهده می‌شود، در حالی که در حساس‌شدگی به سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی این امر صادق نیست. این موضوع به دلیل ایجاد ایزوآگلوتینین‌های anti-A و anti-B در زنان با گروه خونی O، پیش از بارداری، در اثر مواجهه با باکتری‌هایی است که آنتی‌ژن‌های مشابهی دارند. دوم اینکه، آلوایمونیزاسیون ABO به‌ندرت در بارداری‌های موفق شدیدتر می‌شود. در آخر، ناسازگاری ABO در کل بیشتر یک بیماری طب اطفال محسوب

جدول ۲-۱۵. دلایل خونریزی مادری - جنینی مرتبط با آلوایمونیزاسیون آنتی‌ژن گلبول قرمز ^a
از دست رفتن محصول بارداری
بارداری نابجا
سقط خودبه‌خود
سقط اختیاری
مرگ جنین (در هر مرحله‌ای)
اقدامات تشخیصی
نمونه‌برداری از پرزهای جفت
آسیوستز
نمونه‌گیری از خون جنین
تخلیه بارداری مولار
سایر موارد
وضع حمل
تروما شکمی
کنده شدن جفت
خونریزی با علت نامشخص از واژن در دوران بارداری
خارج کردن جفت با دست
جرحش به خارج سر
در صورت وقوع هر یک از این موارد تزریق ایمونوگلوبولینی anti-D توصیه می‌شود.

باید از نظر بیماری همولیتیک ارزیابی شود.

تنها موارد معدودی آنتی‌ژن‌های گروه خونی هستند که هیچ‌گونه خطری برای جنین ایجاد نکنند. آنتی‌بادی‌های Lewis (Le^a و Le^b) و آنتی‌بادی‌های I آگلوتینین سرد محسوب می‌شوند. آنها به طور غالب IgM هستند و روی گلبول‌های قرمز جنینی بیان نمی‌شوند (ACOG, ۲۰۱۶). آنتی‌بادی دیگری که سبب همولیز جنینی نمی‌شود عبارت است از Duffy گروه Fy^b-B .

آلوایمونیزاسیون Kell. قریب به ۹۰ درصد سفیدپوستان و حدود ۹۸ درصد سیاه‌پوستان آمریکایی فاقد آنتی‌ژن Kell بوده،

می‌شود تا یک مشکل مامایی. بخش اعظم آنتی‌بادی‌های anti-A و anti-B از نوع IgM هستند، و در نتیجه قادر به عبور از جفت نیستند. همچنین گلبول‌های قرمز جنینی در مقایسه با بزرگسالان از جایگاه‌های آنتی‌ژنی A و B کمتری برخوردار هستند و در نتیجه خاصیت ایمنوژنیکی آنها کمتر است. در نتیجه، نظارت دقیق در دوران جنینی و ابتدای زایمان در بارداری‌هایی که ناسازگاری ABO قبلی دارند، لازم نیست. ولی نظارت دقیق در دوران نوزادی امری ضروری است، چون ممکن است به دلیل هیپر بیلی‌روبینمی نیاز به فتوتراپی یا گاهی ترانسفوزیون باشد (فصل ۳۳).

■ اقدامات لازم در یک بارداری دچار آلوایمونیزاسیون

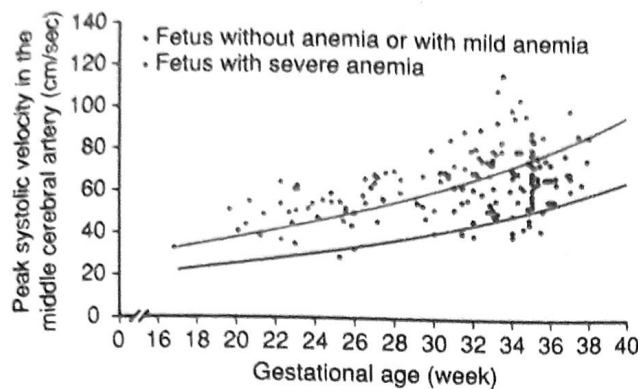
طبق تخمین ۲۵ تا ۳۰ درصد جنین‌ها در بارداری‌های دچار آلوایمونیزاسیون D دچار آنمی همولیتیک خفیف تا متوسط خواهند بود، و بدون درمان تا ۲۵ درصد آنها دچار هیدروپس خواهند شد (Tannirandorn, ۱۹۹۰). در صورت تشخیص آلوایمونیزاسیون، اگر تیتراژ آنتی‌بادی کمتر از میزان بحرانی باشد، طبق قاعده کلی باید در طول بارداری هر ۴ هفته یک بار بررسی شود (کالج زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۶). نکته مهم اینکه، در صورت وجود سابقه عارضه‌دار شدن بارداری‌های قبل با آلوایمونیزاسیون، ارزیابی مکرر تیتراژ آنتی‌بادی جهت نظارت بر آنمی جنینی کافی نیست. در این موارد بارداری پرخطر در نظر گرفته می‌شود و در صفحات بعدی مورد بحث قرار می‌گیرد. هنگامی که تیتراژ آنتی‌بادی به میزان بحرانی برسد، دیگر تکرار آن سودی ندارد. بارداری پرخطر محسوب می‌شود حتی اگر تیتراژ آنتی‌بادی کاهش یابد، با این حال همچنان نیاز به ارزیابی هست.

تعیین خطرات جنین

حداکثر ۴۰ درصد زنان باردار D منفی جنین D منفی دارند. وجود آنتی‌بادی‌های anti-D در بدن مادر بیانگر حساس‌شدگی مادر است، ولی این مسئله لزوماً نشانه تحت تأثیر قرارگرفتن جنین یا حتی D مثبت بودن جنین نیست. اگر مادری که در بارداری پیشین خود حساس شده است، اکنون ممکن است در حاملگی

فعلی دچار افزایش سطوح آنتی‌بادی شود، حتی اگر جنین فعلی D منفی باشد. این موضوع پاسخ‌فراموش کارانه^۱ نامیده می‌شود. در مورد زوج سفیدپوست غیر لاتینی که زن D منفی است، احتمال D- مثبت بودن مرد ۸۵ درصد است، لیکن در ۶۰ درصد موارد مرد در جایگاه ژن D هتروزیگوت است. در صورت هتروزیگوت بودن مرد، تنها نیمی از کودکان این زوج در معرض خطر ابتلا به بیماری همولیتیک قرار دارند. علاوه بر این، ممکن است ترانسفوزیون خون در گذشته منجر به آلوایمونیزاسیون نسبت به سایر آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز به جز D شود، اگر این آنتی‌ژن‌ها روی اریتروسیت‌های پدر موجود نباشند، بارداری در معرض خطر نیست.

در آغاز ارزیابی‌های آلوایمونیزاسیون، باید موقعیت آنتی‌ژن‌های اریتروسیت‌های پدری تعیین شود. به شرط معلوم بودن اصل و نسب پدری، در صورتی که پدر فاقد آنتی‌ژن گلبول قرمزی باشد (آنتی‌ژن منفی باشد) که مادر نسبت به آن حساس شده است، بارداری در معرض خطر قرار ندارد. در هنگام عارضه‌دار شدن بارداری با آلوایمونیزاسیون نسبت به D، اگر پدر D- مثبت باشد، تعیین هتروزیگوت یا هموزیگوت بودن پدر از نظر آنتی‌ژن D، پیش از تولد مفید خواهد بود، و آنالیز بر پایه DNA این موضوع را روشن خواهد کرد. در صورت هتروزیگوت بودن پدر، یا مشخص نبودن پدر، باید ارزیابی ژنوتیپ جنینی به بیمار پیشنهاد شود. در ایالات متحده این اقدام به طور سنتی از طریق آمنیوسنتز و آزمون PCR روی سلول‌های آمنیوسیته کشت داده نشده انجام می‌شود. ارزش پیش‌بینی مثبت این آزمون ۱۰۰ درصد و ارزش پیش‌بینی منفی آن در حدود ۹۷ درصد است (Van den Veyver, ۱۹۹۶؛ ACOG, ۲۰۱۶). به دلیل خطر بیشتر خونریزی جنینی - مادری که می‌تواند باعث تشدید آلوایمونیزاسیون شود، در کل نمونه‌برداری از پرزهای جفت به این منظور انجام نمی‌گیرد. آزمون جنینی جهت بررسی سایر آنتی‌ژن‌ها نیز در آزمایشگاه‌های مرجع، با استفاده از نمونه‌های حاصل از آمنیوسنتز، مقدور است. به عنوان نمونه می‌توان آزمون Kidd, Kell, Duffy, C/e, E/e و M/N را نام برد. به تازگی، تعیین ژنوتیپ D خون جنین به روش غیرتهاجمی،



تصویر ۱-۱۵. سنجش حداکثر سرعت سیستولیک در شریان مغزی میانی (MCA) به روش داپلر در ۱۶۵ جنین در معرض خطر آنمی شدید. خط آبی نشانه میانه حداکثر سرعت سیستولیک در بارداری‌های طبیعی است و خط قرمز ۱/۵ برابر حد میانه را مشخص می‌کند.

مامایی آمریکا، ۲۰۱۶).

در مطالعه‌ای گسترده، Mari و همکاران (۲۰۰۰) حداکثر سرعت سیستولیک MCA را در ۱۱۱ جنین در معرض خطر آنمی و ۲۶۵ جنین طبیعی شاهد به صورت متوالی اندازه‌گیری کردند. میزان آستانه بالاتر از ۱/۵ برابر حد میانه (MoM)^۱ برای سن بارداری مشخص، به درستی کل جنین‌های مبتلا به آنمی متوسط یا شدید را شناسایی کرد. حساسیت ۱۰۰ درصد و میزان مثبت کاذب ۱۲ درصد بود.

حداکثر سرعت سیستولیک MCA به طور متوالی بررسی می‌شود و مقادیر آن مانند تصویر ۱-۱۵ روی نمودار مشخص می‌شوند. در صورتی که سرعت بین ۱ تا ۱/۵ MoM باشد و شیب نمودار رو به افزایش باشد به طوری که به میزان MoM ۱/۵ نزدیک شود، باید نظارت به انجام هفتگی داپلر افزایش یابد. در صورت فراتر رفتن حداکثر سرعت سیستولیک MCA از MoM ۱/۵، و سن بارداری کمتر از ۳۴ یا ۳۵ هفته‌ارزیابی‌های بیشتر با نمونه‌گیری از خون جنین، جهت ارزیابی نیاز به ترانسفوزیون جنینی ضروری است (۲۰۱۵a، انجمن پزشکی مادر - جنین). میزان موارد مثبت

با استفاده از DNA فاقد سلول جنینی (cf DNA) در پلاسمای مادر امکان‌پذیر شده است (فصل ۱۳). دقت این روش ۹۹ درصد و اختصاصیت آن به بیشتر از ۹۵ درصد می‌رسد و ارزش اخباری مثبت و منفی هر دو بسیار بالا است (۲۰۱۶؛ Vivanti، ۲۰۱۶؛ Moise، ۲۰۱۷؛ Johnson، ۲۰۱۶؛ de Haas). تعیین ژنوتیپ D خون جنینی با استفاده از DNA فاقد سلول به طور روتین در بخش‌هایی از اروپا انجام می‌گیرد. دو اندیکاسیون بالقوه در مورد زنان باردار D-منفی وجود دارد: (۱) در زنان دچار آلوایمونیزاسیون نسبت به D، آزمون قادر است جنین‌های D-منفی را که نیازی به مراقبت از نظر آنمی ندارند، شناسایی کند، و (۲) در زنان فاقد آلوایمونیزاسیون نسبت به D، در صورت D-منفی بودن جنین، می‌توان از تجویز ایمونوگلوبین anti-D خودداری کرد. در مورد دوم (۲۰۱۷) ACOG غربالگری روتین cfDNA در بارداری‌های D منفی را توصیه نمی‌کند مگر مقرون به صرفه باشد.

اقدامات لازم در بارداری‌های آلوایمونیزه شده برحسب مورد متفاوت است و می‌تواند شامل نظارت بر تیتراژ آنتی‌بادی مادر، کنترل حداکثر سرعت سیستولیک MCA جنین از طریق سونوگرافی، مطالعات بیلی‌روبین مایع آمنیوتیک، یا نمونه‌گیری از خون جنین باشد. تعیین دقیق سن بارداری حیاتی است. دانستن سن بارداری جنین در بارداری‌های قبلی، در زمانی که آنمی جنینی ایجاد شده است، از اهمیت برخوردار است چون آنمی در بارداری فعلی زودتر رخ می‌دهد و در نتیجه شدیدتر خواهد بود.

سنجش سرعت شریان مغزی میانی از طریق داپلر. اندازه‌گیری متوالی حداکثر سرعت سیستولیک شریان مغزی میانی جنین، تست توصیه شده در تشخیص آنمی جنین است (انجمن پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۵)، در جنین مبتلا به آنمی به منظور حفظ اکسیژن‌رسانی کافی مغز، خون به طور ترجیحی به سمت مغز منحرف می‌شود. به دلیل افزایش برون‌ده قلبی و کاهش ویسکوزیته خون، سرعت افزایش می‌یابد. تکنیک مزبور در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفته است و تنها پس از آموزش و کسب تجربه کافی باید مورد استفاده قرار گیرد (کالج زنان و

۱- Multiples of the median: سنجش میزان تفاوت نتایج آزمون بیمار از میانه که طبق فرمول مقابل محاسبه می‌شود: $\text{MoM} = \frac{\text{نتایج بیمار}}{\text{Median}}$ (ویکی پدیا)

ترانسفوزیون خون جنینی

در صورت وجود شواهدی از کم‌خونی شدید جنینی، چه به علت افزایش حداکثر سرعت سیستولیک MCA یا به علت ایجاد هیدروپس جنینی، اقدامات درمانی به شدت تحت تأثیر سن بارداری قرار خواهد داشت. نمونه‌گیری خون جنین و انتقال خون داخل رحمی معمولاً قبل از هفته ۳۴ تا ۳۵ بارداری انجام می‌شود (انجمن پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۵a). روش ارجح ترانسفوزیون جنینی عبارت است از ترانسفوزیون داخل عروقی از طریق ورید نافی با هدایت سونوگرافی، در مواردی که بیماری همولیتیک زود رخ دهد و شدید باشد، به طوری که در ابتدای سه ماهه دوم بارداری رخ دهد، ممکن است ترانسفوزیون صفاقی ضرورت یابد، چون در این دوره ورید نافی هنوز بیش از اندازه باریک است و نمی‌توان به راحتی سوزن را وارد آن کرد. در صورت وجود هیدروپس، جذب صفاقی مختل می‌شود، برخی ترانسفوزیون از طریق هر دو روش فضای صفاقی و ورید نافی را ترجیح می‌دهند.

در کل ترانسفوزیون وقتی توصیه می‌شود که هماتوکریت جنینی به زیر ۳۰ درصد برسد (انجمن پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۵a). به طور کلی هنگامی که هیدروپس رخ می‌دهد که هماتوکریت به ۱۵ درصد یا کمتر از آن رسیده باشد. گلبول‌های قرمز مورد استفاده در ترانسفوزیون از نوع گروه خونی O، D منفی، منفی از نظر آلودگی به سیتومگالوویروس هستند، به منظور پیشگیری از فزونی حجم به صورت فشرده با هماتوکریت ۸۰ درصد درآمده‌اند، جهت پیشگیری از واکنش پیوند علیه میزبان در جنین تحت اشعه قرار گرفته‌اند و فاقد لوکوسیت هستند. حجم جنینی - جفتی پذیرش انفوزیون سریع حجم به نسبت بالایی از خون را دارد. ممکن است پیش از ترانسفوزیون، به‌منظور کاهش حرکات جنین به حداقل و پیشگیری از امکان تروما دیدن جنین به‌وسیله سوزن، از ماده‌ای فلج‌کننده (پارالیتیک) مانند وکوروبوم^۱ استفاده شود. در جنین عاری از هیدروپس هماتوکریت هدف در کل ۴۰ تا ۵۰ درصد است. حجم خون ترانسفوزیون را می‌توان از ضرب وزن جنین بر مبنای گرم، در ۰/۲ به ازای هر ۱۰ درصد هماتوکریت مورد نیاز، تخمین زد

کاذب به طور قابل توجهی پس از ۳۴ هفته افزایش می‌یابد و این امر ناشی از افزایش طبیعی برون‌ده قلبی است که در این سن بارداری رخ می‌دهد (Moise, ۲۰۰۸a; Zimmerman, ۲۰۰۲).

طیف‌سنجی مایع آمنیوتیک. بیش از ۵۰ سال پیش Liley (۱۹۶۱) سودمندی مایع آمنیوتیک را جهت سنجش غلظت بیلی‌روبین برای نخستین بار معرفی کرد. بدین‌وسیله می‌توان شدت همولیز را تخمین زد و به طور غیرمستقیم آنمی را ارزیابی نمود. بیلی‌روبین مایع آمنیوتیک توسط اسپکتروفتومتر سنجیده می‌شود و به صورت تغییر چگالی جذب نور در طول موج ۴۵۰ نانومتر (ΔOD_{450}) نمایش داده می‌شود. احتمال آنمی جنینی از طریق قرار دادن مقادیر ΔOD_{450} بر روی منحنی مشخص می‌شود. این منحنی به چند ناحیه تقسیم می‌شود. این نواحی ارتباط تنگاتنگی با غلظت هموگلوبین جنینی و بنابراین شدت آنمی دارد. منحنی اصلی Liley از هفته ۲۷ تا ۴۲ بارداری معتبر است و به ۳ ناحیه تقسیم می‌شود. ناحیه یک نشانه RhD-منفی بودن جنین یا بیماری خفیف است. ناحیه دو نشانه آنمی جنین است، مقدار غلظت هموگلوبین در نواحی تحتانی ناحیه دو بین ۱۱ تا ۱۳/۹ گرم بر دسی‌لیتر و در نواحی فوقانی ناحیه دو بین ۸ تا ۱۰/۹ گرم بر دسی‌لیتر است. ناحیه سه مربوط به آنمی شدید با غلظت هموگلوبین کمتر از ۸ گرم بر دسی‌لیتر است.

پس از آن منحنی Liley توسط Queenan و همکاران (۱۹۹۳) تعدیل یافت به طوری که هفته‌های ابتدایی تر بارداری را نیز از ۱۴ هفتگی شامل می‌شد. بالا بودن میزان بیلی‌روبین مایع آمنیونی در اواسط بارداری به طور طبیعی سبب وسعت یافتن ناحیه نامشخص شده است. در این ناحیه غلظت بیلی‌روبین به‌طور دقیق نمی‌تواند غلظت هموگلوبین جنینی را پیش‌بینی کند. به همین دلیل در صورتی که طبق ارزیابی‌های انجام شده احتمال وجود آنمی شدید جنینی یا هیدروپس پیش از ۲۵ هفتگی مطرح باشد، اغلب باید نمونه‌گیری از خون جنینی انجام شود.

سنجش سرعت جریان مغزی میانی از ارزیابی ΔOD_{450} دقیق‌تر است و با احتمال خطر افزایش آلوایمونیزاسیون ناشی از آمنیوسنتز ارتباط ندارد. ارزیابی ΔOD_{450} به این منظور جایگزین شده است.

رحمی را در گروهی از بارداری‌های دچار آلوایمونیزاسیون که بالغ بر بیش از ۴۵۰ مورد بود، بررسی کردند. آلوایمونیزاسیون در ۸۰ درصد موارد ثانویه به anti-D، ۱۲ درصد ناشی از anti-Kell، و در ۵ درصد به علت anti-c بود. قریب به یک‌چهارم جنین‌های مبتلا، دچار هیدروپس بودند، و بیش از نیمی از آنها در دوران نوزادی نیز نیازمند ترانسفوزیون بودند. در بین ۳۰۰ کودک ۲ تا ۱۷ ساله‌ای که در آزمون تکامل عصبی شرکت داشتند، کمتر از ۵ درصد آنها دچار ضایعات شدیدی بودند. این ضایعات عبارت بودند از تأخیر تکاملی شدید در ۳ درصد موارد، فلج مغزی در ۲ درصد موارد و ناشنوایی در یک درصد موارد.

■ پیشگیری از آلوایمونیزاسیون Anti-D

بیش از پنج دهه است که ایمونوگلوبین anti-D به منظور پیشگیری از آلوایمونیزاسیون D مورد استفاده قرار می‌گیرد و یکی از دست‌آوردهای موفقیت‌آمیز در مامایی نوین محسوب می‌شود. در کشورهای که به ایمونوگلوبین anti-D دسترسی ندارند، قریب به ۱۰ درصد بارداری‌های مادران D-منفی به دلیل ایجاد بیماری همولیتیک در جنین یا نوزاد، عارضه‌دار می‌شوند (Zipursky, ۲۰۱۵). در حالی که با استفاده از پروفیلاکسی ایمنی، خطر ایجاد آلوایمونیزاسیون به کمتر از ۰/۲ درصد کاهش می‌یابد. با وجود کاربرد وسیع و دیرینه آن، هنوز مکانیسم عملکرد آن به طور کامل روشن نیست.

۹۰ درصد موارد آلوایمونیزاسیون ناشی از خونریزی جنینی - مادری در زمان وضع حمل هستند. تجویز روتین ایمونوگلوبین anti-D ظرف ۷۲ ساعت پس از زایمان در بارداری‌های در معرض خطر، میزان آلوایمونیزاسیون را ۹۰ درصد کاهش داده است (Bowman, ۱۹۸۵). علاوه بر این، با اقدام به تجویز ایمونوگلوبین anti-D در هفته ۲۸ بارداری میزان آلوایمونیزاسیون سه ماهه سوم از حدود قریب به ۲ درصد، به ۰/۱ درصد کاهش می‌یابد (Bowman, ۱۹۸۸). هرگاه در تجویز ایمونوگلوبین anti-D تردیدی وجود داشت، باید آن را تجویز کرد. تجویز بی‌مورد این دارو با خطری همراه نیست، لیکن غفلت از تجویز آن در هنگام لزوم می‌تواند عواقب وخیمی به دنبال داشته باشد.

(Crannina, ۱۹۹۸). در جنین‌های به شدت آنمیک در هفته ۱۸ تا ۳۴ بارداری، در آغاز میزان خون کمتری ترانسفوزیون می‌شود و ترانسفوزیون دیگری برای دو روز بعد برنامه‌ریزی می‌گردد. بسته به میزان هماتوکریت، ترانسفوزیون‌های بعدی به طور معمول هر ۲ تا ۴ هفته یک بار انجام می‌گیرد.

آستانه حداکثر سرعت سیستولیک MCA برای آنمی شدید پس از نخستین ترانسفوزیون بالاتر است (MoM ۱/۷۰ نسبت به MoM ۱/۵۰ اولیه) (انجمن پزشکی مادر - جنین، ۲۰۱۵a). فرض بر آنست که تغییر در آستانه، نسبت سلول‌های دهنده در ترانسفوزیون ابتدایی را جبران می‌کند چون سلول‌های دهنده (از بالغین) حجم توزیع متوسط کوچکی دارند. زمان ترانسفوزیون بعدی براساس شدت آنمی و هماتوکریت بعد از انتقال خون است. در پی ترانسفوزیون به طور کلی هماتوکریت جنین روزانه قریب به ۱ درصد افت می‌کند. در جنین‌های مبتلا به هیدروپس ممکن است کاهش ابتدایی با سرعت بیشتری رخ دهد.

نتایج. عوارض مرتبط با پروسه در مراکز تخصصی در سال‌های اخیر به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته و میزان بقای کلی به بالاتر از ۹۵ درصد رسیده است (Zwiers, ۲۰۱۷). عوارض شامل مرگ جنین در تقریباً ۲ درصد، نیاز به وضع حمل اورژانس به روش سزارین در یک درصد موارد و عفونت و پارگی زودرس غشاها هر کدام در ۰/۳ درصد موارد می‌باشد. میزان مرده‌زایی در صورت نیاز به ترانسفوزیون پیش از ۲۰ هفتگی به بیش از ۱۵ درصد می‌رسد (Zwiers, ۲۰۱۷; Lindenberg, ۲۰۱۳). با توجه به نجات‌بخش بودن بالقوه ترانسفوزیون در جنین‌هایی که به شدت آسیب دیده‌اند، نباید به علت احتمال رخداد این خطرات، از درمان چشم‌پوشی کرد.

طبق گزارش Vankamp و همکاران (۲۰۰۱)، در صورت بروز هیدروپس، میزان بقا به ۷۵ تا ۸۰ درصد می‌رسد. با این حال در قریب به دوسوم موارد، که با برطرف شدن هیدروپس به دنبال ترانسفوزیون همراه بودند، میزان بقا بیش از ۹۵ درصد بود. در صورت پایدار ماندن هیدروپس میزان بقا به زیر ۴۰ درصد می‌رسید.

Lindenberg (۲۰۱۲) نتایج بلندمدت ترانسفوزیون داخل

پس از زایمان نیز ممکن است درجاتی از حفاظت ایجاد شود (Bowman, ۲۰۰۶). پس از وقایع مرتبط با بارداری که با احتمال خونریزی جنینی - مادری همراه هستند نیز ایمونوگلوبولین anti-D تجویز می‌شود (جدول ۲-۱۵ را ملاحظه فرمایید).

تجویز ایمونوگلوبولین anti-D ممکن است باعث شود تیر کومبس غیرمستقیم مادر به میزان ضعیفی مثبت شود (۱:۱ تا ۱:۴). این موضوع بی‌خطر است و نباید آن را با ایجاد آلوایمونیزاسیون اشتباه کرد. افزون بر این، با افزایش شاخص توده بدنی به بیش از ۲۷ تا ۴۰ کیلوگرم بر متر مربع، سطح آنتی‌بادی موجود در سرم ۳۰ تا ۶۰ درصد کاهش می‌یابد و ممکن است از میزان قدرت حفاظت‌کنندگی آن کاسته شود (Mackenzie, ۲۰۰۶; Woelfer, ۲۰۰۴). آن دسته از زنان D- منفی که سایر فرآورده‌های خونی از جمله پلاکت یا پلاسمافرز دریافت می‌کنند نیز در معرض خطر حساس‌شدگی قرار دارند و با تجویز ایمونوگلوبولین anti-D می‌توان از آن پیشگیری کرد. به ندرت ممکن است مقدار اندکی آنتی‌بادی از جفت عبور کند و سبب مثبت شدن ضعیف آزمون کومبس مستقیم در بند ناف و خون جنین شود. به جز این مورد، ایمونیزاسیون غیرفعال سبب همولیز قابل توجهی در جنین یا نوزاد نمی‌شود.

در قریب به ۲ تا ۳ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری‌ها حجم خونریزی جنینی - مادری به بیش از ۳۰ میلی‌لیتر خون کامل بالغ می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷). در چنین شرایطی یک تک‌دوز منفرد ایمونوگلوبولین anti-D می‌تواند ناکافی باشد. در صورتی که دوز اضافی ایمونوگلوبولین anti-D تنها برای زنان دارای عوامل خطر ساز، که در جدول ۱۵-۲ نشان داده شده‌اند، در نظر گرفته می‌شود. امکان نادیده ماندن نیمی از بیمارانی که به دوز اضافی ایمونوگلوبولین نیاز دارند، وجود دارد. به همین دلیل، کلیه زنان D- منفی در هنگام وضع حمل معمولاً به صورت لزوم با تست روزت غربالگری می‌شوند و این آزمون با تست‌های کفی نیز همراه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷).

آزمون روزت جهت شناسایی سلول‌های D- مثبت جنینی در جریان خون یک مادر D- منفی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آزمون کیفی است. نمونه خون مادر با آنتی‌بادی‌های anti-D

در حال حاضر ایمونوگلوبولین anti-D از پلاسمای انسانی اهداکنندگانی تهیه می‌شود که دارای مقادیر بالایی از آنتی‌بادی‌های anti-D هستند. فرمولاسیون‌های به دست آمده از طریق جداسازی با اتانول سرد و اولترافیلتراسیون را به دلیل وجود پروتئین‌های پلاسما در آنها، تنها می‌توان به صورت داخل عضلانی تجویز کرد چون تجویز داخل وریدی آنها با خطر آنافیلاکسی همراه است. فرمولاسیون‌های جدیدتر که حاصل کروماتوگرافی با تبادل یونی هستند را می‌توان چه به صورت داخل عضلانی و چه به صورت داخل وریدی مورد استفاده قرار داد. این امر در درمان خونریزی‌های قابل توجه جنینی - مادری از اهمیت برخوردار است. در هر دو روش ذرات ویروس، شامل هپاتیت و ویروس نقص ایمنی انسانی، به طور مؤثری نابود می‌شوند. بنابر روش تهیه محصول، نیمه عمر ایمونوگلوبولین anti-D از ۱۶ تا ۲۴ روز متغیر است، که همین موضوع تجویز آن را هم در سه ماهه دوم و هم پس از وضع حمل توجیه می‌کند. دوز استاندارد عضلانی ایمونوگلوبولین anti-D ۳۰۰ میکروگرم یا ۱۵۰۰ واحد بین‌المللی (IU) است که جهت حفاظت از مادری با اندام متوسط در برابر جنینی، تا میزان ۳۰ میلی‌لیتر از خون کامل جنین یا معادل با ۱۵ میلی‌لیتر از گلوبول‌های قرمز جنینی، کفایت می‌کند.

در ایالات متحده ایمونوگلوبولین anti-D به طور پروفیلاکسی حدود هفته ۲۸ به کلیه مادران D- منفی غیرحساس تجویز می‌شود و دوز دوم پس از وضع حمل و در صورت D- مثبت بودن شیرخوار تجویز می‌شود (کالچ زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۷). پیش از تجویز دوز ایمونوگلوبولین anti-D در ۲۸ هفته، به منظور شناسایی افرادی که دچار آلوایمونیزاسیون شده‌اند، تکرار غربالگری آنتی‌بادی توصیه می‌شود (آکادمی اطفال آمریکا، ۲۰۱۷). پس از زایمان، ظرف ۷۲ ساعت باید ایمونوگلوبولین anti-D تجویز شود. با دانستن این نکته که ۴۰ درصد نوزادان متولد شده از زنان D- منفی نیز D- منفی هستند، تجویز ایمونوگلوبولین تنها بعد از آنکه از D مثبت بودن نوزاد مطمئن شدیم توصیه می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷). مهم آنکه، در صورت عدم تجویز اتفاقی ایمونوگلوبولین پس از وضع حمل، باید به محض پی‌بردن به موضوع، آن را تجویز کرد چون تا ۲۸ روز

دارای حذف پروتئین هستند که با آنتی ژن های D غیرطبیعی مرتبط می باشند که اپی توپ ندارند (Sandler, ۲۰۰۷). وقتی که این تفاوت شناخته شود، توالی بالینی به اصطلاح خطر حساسیت زایی داشته و نیازمند ایمونوگلوبولین anti-D می شوند. به صورت سنتی، افرادی که از نظر سرولوژیک D ضعیف دارند، براساس موقعیت بالینی که دارند D مثبت و یا D منفی هستند. در موارد انتقال خون و اهداء خون، آنها D مثبت در نظر گرفته می شوند با وجودی که گیرندگان خون که D ضعیف دارند D منفی در نظر گرفته می شوند. در بارداری افرادی که D ضعیف دارند، D منفی در نظر گرفته می شوند، بنابراین این افراد ایمونوگلوبولین دریافت می کنند و باید از حساس کردن بالقوه آنها اجتناب شود (Sandler, ۲۰۱۵; ACOG, ۲۰۱۷).

بسیاری از آمریکایی های غیراسپانیایی که از نظر D ضعیف مثبت هستند، فنوتیپ D ۱، ۲ یا ۳ ضعیف دارند. افراد دارای این فنوتیپ مثل افراد D مثبت درمان می شوند. چون در معرض اکوایمونیزاسیون نیستند و به ایمونوگلوبولین anti-D نیاز ندارند (Sandler, ۲۰۱۵, ۲۰۱۷). در عوض، افرادی که آنتی ژن نسبی D دارند در معرض خطر حساس سازی برای D هستند و حتماً به ایمونوگلوبولین نیاز دارند. ژنوتیپ مولکولی RHD برای خانم های باردار دارای فنوتیپ ضعیف D پیشنهاد شده است اما آنالیز مقرون به صرفه این راه حل در حال حاضر وجود ندارد (۲۰۱۷, ACOG). اگر آزمون های ژنتیک مولکولی در کسانی که فنوتیپ سرولوژیک ضعیف D دارند انجام نشده باشد، ایمونوپروفیلاکسی D می بایست برای کسانی که فنوتیپ D ضعیف دارند تجویز شود.

خونریزی جنینی - مادری

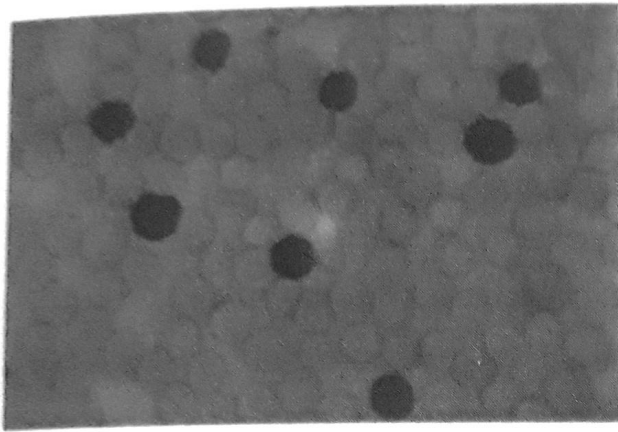
این احتمال وجود دارد که کلیه زنان باردار درجاتی خفیف از خونریزی جنینی - مادری را تجربه کنند و در دوسوم موارد ممکن است این میزان جهت برانگیختن یک واکنش آنتی ژن - آنتی بادی کافی باشد. همان گونه که در تصویر ۲-۱۵ مشهود است، میزان بروز با پیشرفت بارداری و افزایش حجم خون جنینی موجود در گردش خون مادر، افزایش می یابد. خوشبختانه

مخلوط می شود تا در صورت وجود سلول های جنینی D- مثبت، آنها را بپوشاند. سپس گلبول های قرمز معرف که حاوی آنتی ژن D هستند نیز، اضافه می شوند و با اتصال آنها به سلول های جنینی از طریق آنتی بادی ها، در اطراف سلول های جنینی تشکیل ریز می دهند. بنابراین در صورت مشاهده ریز، وجود سلول های جنینی D- مثبت در نمونه تأیید می شود. آزمون Kleihauer-Betke یک آزمون فلوسیتومتری است که هم در موارد ناسازگاری D، و هم در صورت هرگونه ظن در مورد خونریزی شدید جنینی - مادری، صرف نظر از وضعیت آنتی ژنی، مورد استفاده قرار می گیرد و در صفحات پیش رو مورد بحث قرار خواهد گرفت.

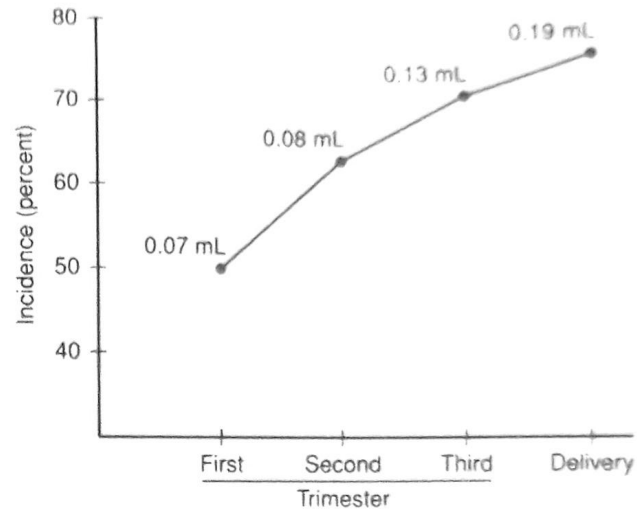
دوز مورد نیاز ایمونوگلوبولین anti-D با توجه به میزان تخمینی خونریزی جنین به مادر محاسبه می شود. برای خنثی سازی هر ۳۰ میلی لیتر خون کامل یا ۱۵ میلی لیتر از گلبول های قرمز جنینی یک آمپول حاوی ۳۰۰ µg لازم است. در صورت استفاده از محصولات داخل عضلانی ایمونوگلوبولین anti-D، نمی توان بیش از ۵ دوز ظرف یک دوره ۲۴ ساعته استفاده کرد. در صورت کاربرد محصولات داخل وریدی می توان هر ۸ ساعت دو آمپول، در مجموع ۶۰۰ µg تجویز کرد. جهت تعیین کفایت دوز مزبور می توان از آزمون کومبس غیرمستقیم استفاده کرد. مثبت بودن نتیجه آزمون به معنی فزونی ایمونوگلوبولین anti-D در سرم مادر است و این خود به معنی کفایت دوز مورد استفاده می باشد. می توان به جای آن از آزمون روزت استفاده کرد و حضور سلول های جنینی در گردش خون مادر را دوباره ارزیابی کرد.

فنوتیپ سرولوژیکی ضعیف D

این فنوتیپ ها که قبلاً D^u گفته می شدند، شایع ترین واریانت های آنتی ژنی D در ایالات متحده و اروپا هستند. فنوتیپ های ضعیف سرولوژیکی D با استفاده از تجزیه و تحلیل مولکولی (ژنوتیپ RHD) به دو گروه کلی تقسیم می شوند. ژنوتیپ های مولکولی ضعیف D تعداد کمی آنتی ژن D سالم را بروی سطح گلبول های قرمز حمل می کنند. آنهایی که انواع نسبی D را تعیین می کنند،



تصویر ۳-۱۵. آزمون Kleihauer-Betke خونریزی شدید جنینی - مادری را نمایش می‌دهد. پس از شست‌وشو با اسید، گلبول‌های قرمز جنینی که حاوی مقادیر فراوان هموگلوبین F هستند، در رنگ آمیزی تیره می‌شوند در حالی که گلبول‌های قرمز مادر که حاوی مقادیر اندکی هموگلوبین F هستند به رنگ روشن درمی‌آیند.



تصویر ۲-۱۵. میزان بروز خونریزی جنینی - مادری در طی بارداری. ارقام موجود در هر نقطه داده‌ای بیانگر حجم کلی خون جنینی است که طبق تخمین وارد گردش خون مادر شده است.

نمایان سازد، و دقیق‌ترین پیش‌گویی کننده باشد (Wylie, ۲۰۱۵); (Bellusi, ۲۰۱۷). در صورت شک به خونریزی مادری جنینی، افزایش سرعت حداکثر سیستولی MCA یا شواهد سونوگرافیک هیدروپس، ترانسفوزیون جنینی زودرس یا وضع حمل را تسریع می‌کند.

یکی از محدودیت‌های آن دسته از آزمون‌های کمی که وجود سلول‌های جنینی را در گردش خون مادر شناسایی می‌کنند این است که آنها قادر به فراهم آوردن اطلاعاتی در زمینه دوره زمانی خونریزی یا ازمان آن نیستند (Wylie, ۲۰۱۰). در کل آنمی با سیر تدریجی یا مزمن مانند آنچه در آلوایمونیزاسیون مشاهده می‌شود، بهتر از آنمی حاد توسط جنین تحمل می‌شود. آنمی مزمن ممکن است تا زمانی که جنین در جال مرگ نباشد، سبب غیرطبیعی شدن ضربان قلب نشود، در مقابل، خونریزی حاد قابل توجه برای جنین قابل تحمل نیست و می‌تواند با کاهش خونرسانی مغزی، ایجاد ایسکمی، و انفارکتوس، سبب اختلال عمیق عصبی در جنین شود. در برخی موارد در هنگام ارزیابی علل مرده‌زایی خونریزی جنینی - مادری شناسایی می‌شود (فصل ۳۵).

خونریزی با حجم بالا، که خونریزی جنینی - مادری حقیقی نام دارد، امری نادر است. پس از بررسی یک سری از بارداری‌ها که بیش از ۳۰۰۰ مورد را در بر می‌گرفت به نتایج زیر دست یافتند: شواهدی مبنی بر خونریزی جنینی - مادری ۱۵۰ میلی‌لیتر و بیشتر در قریب به یک مورد به ازای هر ۲۸۰۰ تولد، (de Almeida, ۱۹۹۴). شیوع خونریزی مادری جنینی به میزان حداقل ۳۰ mL (حجم خون جنینی که با ۳۰۰ میکروگرم ایمونوگلوبولین آنتی D استاندارد پوشش داده می‌شود) تخمین زده می‌شود ۳ در ۱۰۰۰ بارداری باشد (Wylie, ۲۰۱۰).

خونریزی جنینی - مادری می‌تواند به دنبال جفت سرراهی یا عروق سرراهی، و کوریوآنژیوم جفتی رخ دهد (Giacioia, ۱۹۹۷; Rubod, ۲۰۰۷). در هر کدام از این موارد خونریزی مادری جنینی اگر نادر نباشد ناشایع است. با این حال در بیش از ۸۰ درصد موارد علت نامشخص است. شایع‌ترین تظاهر در موارد خونریزی قابل توجه، شکایت از کاهش حرکت جنین است (Bellussi, ۲۰۱۷; Wylie, ۲۰۱۰). هرچند این امر شایع نیست، لیکن ممکن است الگوی ضربان قلب جنین سینوزوئیدی شود که در این صورت نیازمند ارزیابی فوری است (فصل ۲۴). ممکن است سونوگرافی بالارفتن حداکثر سرعت سیستولیک MCA را

۱۲۵mL/kg است. در این جنین ۳۰۰۰ گرمی این میزان معادل ۳۷۵ میلی لیتر است. بنابراین این جنین قریب به ۱۵ درصد از حجم جنینی - جفتی خود را از دست داده است (۳۷۵mL + ۶۰). چون هماتوکریت در یک جنین سر موعد ۵۰ درصد است، این ۶۰ میلی لیتر خون کامل معادل از دست دادن ۳۰ میلی لیتر گلبول قرمز در طول زمان است که وارد جریان خون مادر شده است. این حجم از دست رفته از نظر همودینامیکی به خوبی تحمل می شود لیکن جهت پیشگیری از آلوایمونیزاسیون نیاز به دو دوز ۳۰۰ میکروگرمی ایمونوگلوبولین anti-D دارد. روش دقیق تر برای تخمین حجم خون مادر عبارت است از محاسبه بر پایه قد، وزن و میزان افزایش حجم پیش بینی شده برای سن بارداری (جدول ۱-۴۱).

خونریزی جنینی - مادری را می توان با استفاده از فلوسیتومتری که آنتی بادی های منوکلونال را برای هموگلوبین F یا آنتی ژن D استفاده می کند و سپس به روش فلورسانس آن را تعیین می کند، تشخیص داد (۲۰۱۶، Welsh؛ ۲۰۱۲، Chambers). فلوسیتومتری آزمونی خودکار است که می تواند تعداد بیشتری از سلول ها را نسبت به آزمون KB تجزیه و تحلیل کند. به علاوه، این آزمون تحت تأثیر سطوح مادری هموگلوبین جنینی و یا سطوح جنینی هموگلوبین A قرار نمی گیرد. در مطالعات مقایسه ای مستقیم، فلوسیتومتری در قیاس با Kleihauer-Betke دقیق تر و حساس تر گزارش شده است که در بسیاری از بیمارستان ها در دسترس نیست (Corcoran، ۲۰۱۴؛ Chambers، ۲۰۱۲؛ Fernandes، ۲۰۰۷).

ترومبوسیتوپنی دوران جنینی

■ ترومبوسیتوپنی آلوایمیون

این حالت همچنین ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی^۱ (NAIT) یا ترومبوسیتوپنی آلوایمیون دوران جنینی و نوزادی^۲ (FNAIT) نیز نامیده می شود. ترومبوسیتوپنی آلوایمیون (AIT) با شیوع ۱ تا ۲ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد،

■ آزمون های شناسایی خونریزی جنینی - مادری پس از پی بردن به خونریزی جنینی - مادری، می توان میزان خون از دست رفته جنین را تخمین زد. دانستن این حجم می تواند روند اقدامات درمانی مامایی لازم را تحت تأثیر قرار دهد و برای تعیین دوز مناسب ایمونوگلوبولین anti-D در مادران RhD منفی ضروری است.

مورد استفاده ترین آزمون کمی برای بررسی گلبول های قرمز جنینی در گردش خون مادر آزمون شست و شو با اسید یا آزمون (Kleihauer-Betke) است (Kleihauer، ۱۹۵۷). اریتروسیت های جنینی حاوی هموگلوبین F هستند که نسبت به هموگلوبین A در برابر شست و شوی اسیدی مقاوم تر است. پس از مواجهه با اسید تنها هموگلوبین جنینی باقی می ماند، در نتیجه پس از رنگ آمیزی، اریتروسیت های جنینی به رنگ قرمز مشاهده می شوند در حالی که سلول های بالغ ظاهری «شبح مانند» دارند (تصویر ۳-۱۵). سلول های جنینی شمارش می شوند به صورت درصدی از سلول های بالغ بیان می شوند. این آزمون بسیار کاربر است. افزون بر این در دو موقعیت از دقت آن کاسته می شود: (۱) هموگلوبینو پاتی مادر که در این شرایط میزان هموگلوبین F در گلبول های قرمز مادر افزایش یافته و (۲) در پایان بارداری یا نزدیک به اواخر آن که جنین آغاز به ساخت هموگلوبین A کرده است.

■ تعیین میزان خونریزی

با استفاده از فرمول زیر می توان برحسب نتایج آزمون Kleihauer-Betke، حجم خونریزی جنینی را محاسبه کرد:

درصد سلول های جنینی در Hct×KB مادر×MBV = حجم خون جنینی HCT نوزاد

در این روش حجم خون مادر (MBV) را ۵۰۰۰ میلی لیتر برای زنان با جثه و فشارخون طبیعی در پایان بارداری تخمین می زنند. بنابراین، در صورتی که سلول های KB مثبت در رنگ آمیزی در خانمی با جثه متوسط و هماتوکریت ۳۵ درصد، ۱/۷ درصد باشد و شیرخوار او با وزن ۳۰۰۰ گرم و هماتوکریت ۵۰ درصد متولد شده باشد، فرمول به این شکل محاسبه می شود:

$$= \frac{5000 \times 0.35 \times 0.17}{0.5} = 6.0 \text{ mL}$$

حجم خون جنینی - جفتی در زمان تولد نزدیک به

1- Neonatal alloimmune thrombocytopenia

2- Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia

را درگیر کرده بود و در نیمی از موارد پیش از هفته ۲۸ بارداری رخ داده بود. یک سوم کودکان مبتلا مدت کمی پس از تولد مردند، و ۵۰ درصد بازماندگان دچار ناتوانی‌های عصبی شدیدی شدند. Busse و همکاران (۱۹۹۷) شمارش پلاکتی جنینی را پیش از درمان در ۱۰۷ جنین مبتلا به FNAIT مورد ارزیابی قرار دادند. شدت ترومبوسیتوپنی را می‌شد از وجود ICH پری‌ناتال در خواهر یا برادر قبلی بیمار پیش‌بینی کرد، و در ۹۸ درصد موارد این روش صادق بود. شمارش پلاکتی ابتدایی در ۵۰ درصد موارد کمتر از $20,000/\mu L$ بود. در مواردی که شمارش پلاکتی در ابتدا بیش از $80,000/\mu L$ بود، آنها متوجه افت هفتگی به میزان بیش از $10,000/\mu L$ آن، در صورت عدم درمان، شدند.

تشخیص و اقدامات درمانی

تشخیص ترومبوسیتوپنی آلوایمون به طور معمول پس از عارضه‌دار شدن اولین بارداری در خانمی مطرح می‌شود که شمارش پلاکتی طبیعی دارد لیکن نوزاد او دچار ترومبوسیتوپنی غیرقابل توجه و شدید است. به ندرت پس از کشف ICH در جنین تشخیص تأیید می‌شود. این شرایط در ۷۰ تا ۹۰ درصد موارد در بارداری‌های بعدی نیز تکرار می‌شود، اغلب شدید است، و به طور معمول در بارداری‌های بعدی زودتر رخ می‌دهد. در گذشته نمونه‌گیری از خون جنین به منظور شناسایی ترومبوسیتوپنی جنینی و درمان مناسب انجام می‌شد و در صورت کمتر بودن شمارش پلاکتی از $50,000$ در میکرولیتر، ترانسفوزیون پلاکت انجام می‌شد. لیکن نگرانی از عوارض مرتبط با انجام این پروسه سبب شده است که طبق توصیه متخصصین، نمونه‌گیری روتین پلاکت جنینی متوقف گردد و درمان تجربی با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) و پردنیزون جایگزین آن شود (Berkowitz, ۲۰۰۶; Pacheco, ۲۰۱۱).

براساس اینکه آیا در بارداری قبلی دچار عارضه ICH پری‌ناتال شده است، و در چه سن بارداری رخ داده است، درمان متفاوت است (جدول ۳-۱۵). در نخستین بررسی انجام شده در این زمینه که توسط Busse (۱۹۹۶) و Berkowitz (۲۰۰۶) و

شایع‌ترین علت ترومبوسیتوپنی شدید در بین نوزادان سر موعد محسوب می‌شود (Kamphuis, ۲۰۱۰; Pacheco, ۲۰۱۳; Reason, ۲۰۱۲). FNAIT حاصل آلوایمونیزاسیون مادر نسبت به آنتی‌ژن‌های با منشأ پدري پلاکت‌های جنین است. آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی مادر به روشی مشابه آنچه در آلوایمونیزاسیون گلوبول‌های قرمز شرح داده شد از جفت عبور می‌کنند. برخلاف ترومبوسیتوپنی ایمنی، شمارش پلاکتی مادر طبیعی است و برخلاف آلوایمونیزاسیون anti-D، نخستین بارداری پرخطر نیز می‌تواند دچار عوارض ماندگار^۱ شدیدی شود.

آلوایمونیزاسیون پلاکتی مادر اغلب بر علیه آنتی‌ژن پلاکت انسانی - ۱a (HPA-1a) ایجاد می‌شود. آلوایمونیزاسیون به HPA-1a ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد را شامل می‌شود و از بیشترین شدت برخوردار است (Busse, ۱۹۹۷; Knight, ۲۰۱۱; Tiller, ۲۰۱۳). HPA-1b, HPA-5b و HPA-3a در مکان‌های بعدی قرار دارند و آلوایمونیزاسیون بر علیه سایر آنتی‌ژن‌ها مسئول تنها یک درصد موارد گزارش شده است.

قریب به ۸۵ درصد سفیدپوستان غیراسپانیایی HPA-1a مثبت هستند. ۲ درصد آنها برای HPA-1b هموزیگوت هستند و در نتیجه در معرض خطر آلوایمونیزاسیون قرار دارند. لیکن تنها ۱۰ درصد مادران HPA-1b هموزیگوتی که جنین HPA-1a دارند، آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی تولید می‌کنند. حدود یک سوم جنین‌ها یا نوزادان مبتلا دچار ترومبوسیتوپنی شدید خواهند شد، و ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد ترومبوسیتوپنی‌های شدید همراه با خونریزی داخل جمجمه (ICH) خواهند بود (Kamphuis, ۲۰۱۰). در نتیجه، طبق مطالعات غربالگری جمعیت محور، ICH مرتبط با FNAIT در یک مورد از هر ۲۵۰۰ تا ۶۰۰۰ بارداری شناسایی شده است (Kamphuis, ۲۰۱۰; Knight, ۲۰۱۱).

FNAIT طیف تظاهرات وسیعی دارد. در برخی نوزادان ممکن است ترومبوسیتوپنی به صورت یک یافته اتفاقی باشد یا شیرخوار با پتشی تظاهر کند. در مقابل، ممکن است جنین یا نوزاد دچار ICH بسیار شدید شود که اغلب پیش از تولد رخ می‌دهد. از میان ۶۰۰ مورد بارداری دچار FNAIT شناسایی شده از بایگانی بین‌المللی، ICH جنینی یا نوزادی ۷ مورد را دچار عارضه کرده بود (Tiller, ۲۰۱۳). خونریزی در ۶۰ درصد موارد نخستین فرزند

که شمارش پلاکتی به طور معمول جهت انجام وضع حمل واژینال بدون بالارفتن خطر ICH کافی است. در مطالعه اخیر که روی بیشتر از ۴۰۰ بارداری مبتلا به ITP انجام شده است، موردی از ICH جنینی یا نوزادی و یا اختلال سیستم عصبی مرکزی در کودکی مشاهده نشد (۲۰۱۶، Wyszynski). عوارض خونریزی جنینی نادر هستند و نمونه‌گیری از خون جنین توصیه نمی‌شود (۲۰۱۱، Neunert). نحوه وضع حمل بر پایه اندیکاسیون‌های استاندارد مامایی انجام می‌شود.

هیدروپس فتالیس

واژه هیدروپس به معنای تجمع میزان زیادی مایع سروری در بدن است، و به طور خاص هیدروپس فتالیس به معنای ادم جنین است. در گذشته، تشخیص پس از وضع حمل نوزادی با ادم شدید و اغلب مرده مطرح می‌شد (تصویر ۴-۱۵). با استفاده از سونوگرافی، هیدروپس به یک تشخیص پیش از تولد (پره‌ناتال) تبدیل شد. این اختلال با ایجاد افوزیون جنینی در ۲ حفره یا بیش از آن؛ مانند افوزیون جنب، افوزیون پریکاردا، یا آسیت؛ و یا یک مورد افوزیون به همراه آنازارک مشخص می‌شود. با پیشرفت مشکل، ادم به صورت جزء جدایی‌ناپذیر آن وجود دارد و اغلب با بزرگ شدن جفت (پلاستومگالی) و هیدرامنیوس همراه است. ادمی که از نظر بالینی اهمیت داشته باشد در سونوگرافی به صورت ضخامت پوست بیشتر از ۵mm دیده می‌شود و پلاستومگالی وقتی است که ضخامت جفت در سه ماهه دوم حداقل ۴ سانتیمتر و یا در سه ماهه سوم حداقل ۶ سانتی‌متر باشد (۲۰۱۵b، انجمن پزشکی مادر - جنین؛ ۲۰۰۹، Bellini). هیدروپس می‌تواند ناشی از طیف گسترده‌ای از مشکلات با پاتوفیزیولوژی‌های متفاوتی باشد که هر یک از آنها قادر هستند جنین را به شدت بدحال کنند. هیدروپس به دو دسته تقسیم می‌شود. در صورتی که با آلوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز مرتبط باشد ایمنی و در غیر این صورت غیرایمنی نامیده می‌شود.

■ هیدروپس ایمنی

با کشف ایمونوگلوبولین anti-D، مطالعات داپلر MCA جهت

همکاران آنان انجام شد، مفید بودن این درمان نمایش داده شد. بررسی گروهی مشتمل بر ۵۰ مورد بارداری همراه با ترومبوسیتوپنی جنینی ثانویه به FNAIT، نشان داد که درمان با IVIG سبب افزایش شمارش پلاکتی در حدود $50000/\mu\text{L}$ شده است و هیچ‌یک از جنین‌ها دچار ICH نشده‌اند (۱۹۹۶، Bussel). افزودن کورتیکواستروئیدها به IVIG به ویژه در بارداری‌های پرخطر، بر پایه شمارش پلاکتی کمتر از $20000/\mu\text{L}$ یا وجود خواهر و برادری با سابقه ابتلا به ICH مرتبط با FNAIT، شمارش پلاکتی را در ۸۰ درصد موارد افزایش می‌دهد (۲۰۰۶، Berkowitz). وضع حمل به روش سزارین در موعد زایمان یا در نزدیکی آن توصیه شده است. وضع حمل واژینال بدون دخالت ابزار تنها در صورتی می‌تواند انجام شود که در نمونه خون جنینی، شمارش پلاکتی بیش از $100000/\mu\text{L}$ باشد (۲۰۱۱، Pacheco).

مسایل دیگری نیز مانند خطرات و هزینه‌های همراه با درمان وجود دارند. عوارض جانبی IVIG می‌تواند شامل تب، سردرد، تهوع/استفراغ، میالژی، و بثورات باشد. همولیز مادری نیز گزارش شده است (۲۰۱۳، Rink). در سال ۲۰۱۱ هزینه‌های مختلف همراه با IVIG در حدود ۷۰ دلار به ازای هر گرم یا قریب به ۱۰۰۰۰ دلار برای هر انفوزیون هفتگی ۲g/kg در یک زن باردار با جثه متوسط بود (Pacheco، ۲۰۱۱).

■ ترومبوسیتوپنی ایمنی

در زنان باردار مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک (ITP)، آنتی‌بادی‌های IgG اتوایمون ضد پلاکت ممکن است از جفت عبور کنند و سبب ترومبوسیتوپنی جنینی شوند. ITP مادری در فصل ۵۶ مورد بحث قرار گرفته است. ترومبوسیتوپنی جنینی به طور معمول خفیف است. با این حال ممکن است سطح پلاکت نوزاد به سرعت پس از تولد افت کند و ظرف ۴۸ الی ۷۲ ساعت پس از تولد به پایین‌ترین حد خود برسد. هیچ‌یک از موارد شمارش پلاکت مادری یا شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد پلاکت یا درمان با کورتیکواستروئیدها پیش‌بینی‌کننده شمارش پلاکتی جنین یا نوزاد نیستند (۲۰۱۴، Hachisuga). نکته مهم آن است

جدول ۳-۱۵. توصیه‌های درمانی در ترومبوسیتوپنی الوایمون جنینی - نوزادی (FNAIT)

گروه در معرض خطر	معیار	درمان پیشنهادی
۱	جنین یا نوزاد قبلی سابقه ICH داشته باشد، لیکن آنتی‌بادی anti-HPA مادری شناسایی نشود.	غربالگری از نظر وجود آنتی‌بادی anti-HPA مادری و کراس میچ با پلاکت‌های پتری در هفته‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۲ بارداری؛ در صورت منفی بودن نتایج آزمون نیازی به درمان نیست.
۲	جنین یا نوزاد قبلی سابقه ترومبوسیتوپنی دارد و آنتی‌بادی anti-HPA مادری وجود دارد، لیکن ICH وجود ندارد.	در صورت آغاز در ۲۰ هفتهگی: تجویز ۱g/kg/wk و پردنیزون ۰/۵mg/kg/d یا ۲g/kg/wk IVIG در صورت آغاز در ۳۲ هفتهگی: IVIG ۲g/kg/wk و پردنیزون ۰/۵mg/kg/d و ادامه آن تا زمان وضع حمل
۳	سابقه ICH در جنین قبلی در سه ماهه سوم بارداری یا سابقه نوزادی قبلی با ICH، و وجود آنتی‌بادی anti-HPA مادری	در صورت آغاز در ۱۲ هفته، IVIG ۱g/kg/wk در صورت آغاز در ۲۰ هفته: افزایش IVIG تا ۲g/kg/wk یا اضافه کردن پردنیزون ۰/۵mg/kg/d آغاز در ۲۸ هفته: IVIG ۲g/kg/wk و پردنیزون ۰/۵mg/kg/d و ادامه درمان تا زمان وضع حمل
۴	سابقه ICH در جنین قبلی پیش از سه ماهه سوم و وجود آنتی‌بادی anti-HPA مادری	آغاز در ۱۲ هفته: IVIG ۲g/kg/wk آغاز در ۲۰ هفته: اضافه کردن پردنیزون ۱mg/kg/d و ادامه هر دو تا زمان وضع حمل

HPA: آنتی‌ژن پلاکت انسانی، ICH: خونریزی داخل جمجمه، IVIG: ایمونوگلوبولین G داخل وریدی

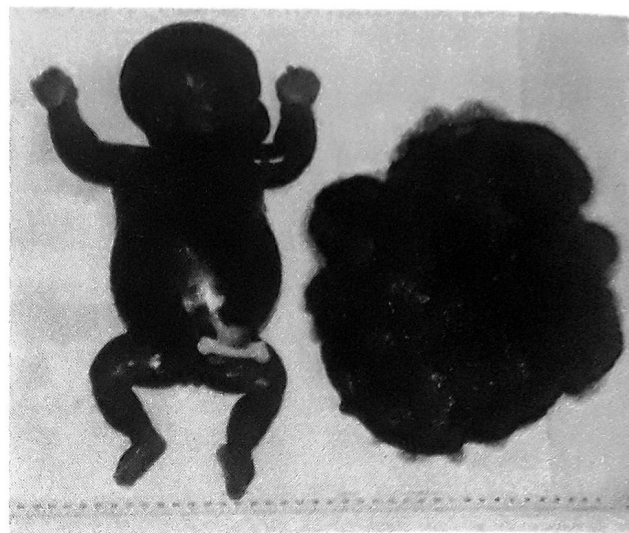
مرکزی)، و افزایش نفوذپذیری عروقی. هیدروپس ایمنی ناشی از عبور آنتی‌بادی‌های مادری از جفت و تخریب گلبول‌های قرمز جنینی است. آنمی ناشی از آن سبب تحریک هیپرپلازی اریتروئید در مغز استخوان و هماتوپوئز خارج مغز استخوان در طحال و کبد می‌شود. با درگیری کبد احتمال افزایش فشارخون پورت و مختل شدن پروتئین‌سازی در کبد وجود دارد که سبب کاهش فشار انکوتیک پلاسما می‌شود (Nicolaidis, ۱۹۸۵). آنمی جنینی، فشار ورید مرکزی را بالا می‌برد (Weiner, ۱۹۸۹). سرانجام، هیپوکسی بافتی ناشی از آنمی ممکن است سبب

شناسایی موارد آنمی شدید، و ترانسفوزیون سریع جنینی در موارد لزوم میزان بروز هیدروپس ایمنی به شدت کاهش یافته است. طبق تخمین کمتر از ۱۰ درصد موارد هیدروپس ناشی از الوایمونیزاسیون گلبول‌های قرمز هستند (Bellini, ۲۰۱۲؛ Santolaya, ۱۹۹۲). پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای هیدروپس همچنان ناشناخته است. چندین اختلال فیزیولوژیک هیدروپسی ایمنی و غیرایمنی مشترک هستند. طبق تصویر ۵-۱۵ این موارد عبارتند از کاهش فشار انکوتیک کلونید، افزایش فشار هیدروستاتیک (یا ورید

درصد موارد پیش از تولد (پره‌ناتال) و در بیش از ۸۰ درصد موارد پس از تولد، می‌توان علت هیدروپس غیرایمنی را شناسایی کرد (Bellini, ۲۰۰۹; Santo, ۲۰۱۱). امروزه، تقریباً ۲۰ درصد موارد ناشناخته باقی مانده‌اند (Bellini, ۲۰۱۵). همان‌گونه که در تصویر ۵-۱۵ به نمایش درآمده است، چندین پروسه پاتوفیزیولوژیک متفاوت وجود دارند که همگی در نهایت به مسیر مشترک هیدروپس فتالیس ختم می‌شوند.

نکته مهم این است که برحسب زمان شناسایی هیدروپس غیرایمنی در طول بارداری، سبب‌شناسی آن تفاوت می‌یابد. از میان علل تشخیص داده شده در دوران پره‌ناتال، آنوپلوئیدی قریب به ۲۰ درصد موارد، غیرطبیعی بودن سیستم قلبی - عروقی در ۱۵ درصد موارد، و عفونت‌ها در ۱۴ درصد موارد مشاهده می‌شوند و از میان عفونت‌ها، شایع‌ترین مورد درگیری با پارو و وروس B۱۹ است (Santo, ۲۰۱۱). در مجموع تنها ۴۰ درصد موارد بارداری‌های دچار هیدروپس غیرایمنی به تولد یک نوزاد زنده ختم می‌شود. از این رو است که میزان بقای نوزادان تنها در حدود ۵۰ درصد است. Sohan و همکاران وی (۲۰۰۱) با بررسی ۸۷ بارداری دچار هیدروپس دریافتند که ۴۵ درصد مواردی که پیش از ۲۴ هفته بارداری تشخیص داده شده بودند، دچار یک اختلال کروموزومی بودند. شایع‌ترین آنها، ۴۵ یا سندرم ترنر بود، که در این موارد میزان بقا زیر ۵ درصد بود (فصل ۱۳). در صورتی که هیدروپس در سه ماهه اول شناسایی شود، خطر آنوپلوئیدی قریب به ۵۰ درصد است و اغلب موارد مبتلا به هیگروم سیستمیک هستند (تصویر ۲۲-۱۰).

بنابراین، پیش‌آگهی هیدروپس غیرایمنی چندان روشن نیست، لیکن به شدت با سبب‌شناسی آن در ارتباط است. در بررسی بزرگی در تایلند و جنوب چین، $\alpha\text{-}$ تالاسمی عامل غالب هیدروپس غیرایمنی شناخته شد، که ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد را شامل می‌شد و با پیش‌آگهی به شدت ضعیفی همراه بود (Liao, ۲۰۰۷; Ratanasiri, ۲۰۰۹; Suwanrath-Kengpol, ۲۰۰۵). در مقابل، Sohan (۲۰۰۱) دریافت که عوامل قابل درمان هیدروپس غیرایمنی، مانند عفونت پارو و وروس، شیلوتوراکس، و تاکی‌آریتی؛ هر یک حدود ۱۰ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهند و با درمان در دوران جنینی، $\frac{2}{3}$ جنین‌های مبتلا زنده

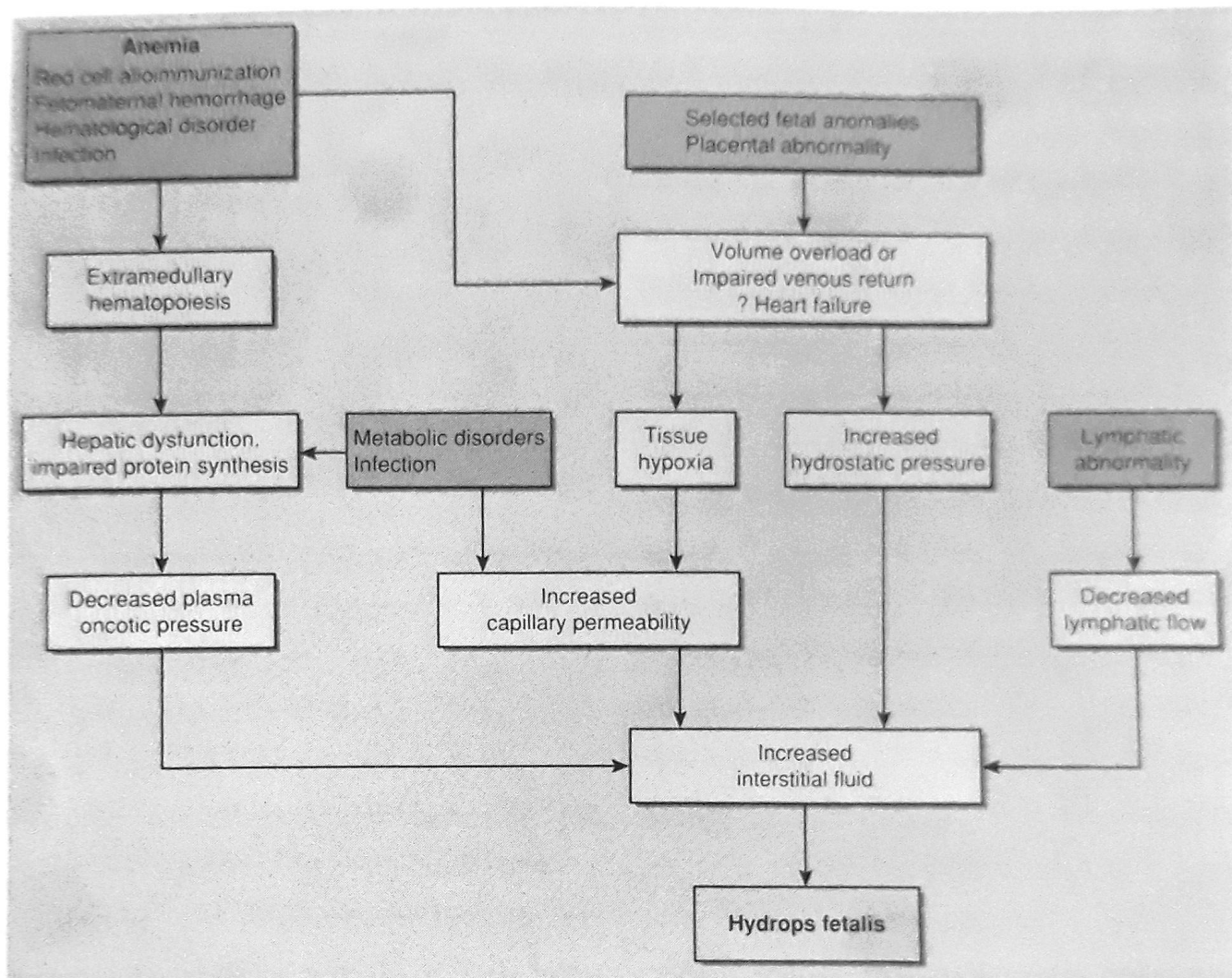


تصویر ۴-۱۵. شیرخوار دچار هیدروپس و ماسره شده که مرده به دنیا آمده است به همراه جفت به شدت بزرگ. علت آن عفونت با پارو و وروس B۱۹ بود.

افزایش نفوذپذیری عروق شود و در نتیجه آن سبب تجمع مایع در قفسه سینه جنین، حفره شکم، و/یا بافت زیر جلدی شود. به‌طور تیپیک درجهٔ آنمی در موارد هیدروپس ایمنی شدید است. در بررسی که Mari و همکاران (۲۰۰۰) روی گروهی مشتمل بر ۷۰ بارداری انجام دادند، که جنین آنها دچار آنمی ناشی از آلوایمونیزاسیون گلبول قرمز بود، نتایج مشابهی به دست آمد و آنها دریافتند در تمامی جنین‌های مبتلا به هیدروپس ایمنی، میزان هموگلوبین کمتر از 5g/dL بود. همان‌گونه که پیش از این گفته شد، درمان هیدروپس ایمنی ترانسفوزیون خون جنینی است.

■ هیدروپس غیرایمنی

در حال حاضر نزدیک به ۹۰ درصد موارد هیدروپس، از نوع غیرایمنی هستند (Bellini, ۲۰۱۲; Santolaya, ۱۹۹۲). شیوع آن یک مورد به ازای هر ۱۵۰۰ بارداری سه ماههٔ دوم تخمین زده می‌شود (Heinonen, ۲۰۰۰). اختلالات منجر به هیدروپس غیرایمنی، متعدد هستند. سبب‌شناسی و میزان وقوع هر یک از انواع هیدروپس که حاصل بررسی بیش از ۶۷۰۰ بارداری دچار هیدروپس بوده است، در جدول ۴-۱۵ آمده است. در حداقل ۶۰



تصویر ۵-۱۵. پاتوزن پیشنهادهی هیدروپس فتالیس ایمنی و غیرایمنی

خواهند ماند.

کند که شامل موارد ناشی از آنمی جنینی، آریمتی، اختلالات ساختاری، آنپلوئیدی، اختلالات جفت، یا عوارض ناشی از بارداری دوقلویی مونوکوریونیک می‌شوند. برحسب شرایط موجود، ارزیابی‌های آغازین شامل موارد ذیل می‌باشند:

۱. آزمون کومبس غیرمستقیم از نظر آلوایمونیزاسیون.
۲. بررسی سونوگرافیک هدفمند جنین و جفت، شامل:
 - ارزیابی دقیق کالبدشناختی جهت بررسی اختلالات ساختاری ذکر شده در جدول ۴-۱۵
 - سرعت‌سنجی داپلر MCA جهت بررسی آنمی جنینی
 - اکوکاردیوگرافی جنینی با ارزیابی M-mode
۳. آمنیوستز جهت انجام کاریوتایپ جنینی و آزمون آن از نظر

ارزیابی تشخیصی

هیدروپس به راحتی با استفاده از سونوگرافی شناسایی می‌شود. همان‌طور که تأکید شد برای تشخیص، وجود دو افوزیون یا یک افوزیون به اضافه وجود آنزاک لازم است. ادم مزبور ممکن است به‌طور اختصاصی در اطراف پوست سر قابل توجه‌تر باشد، و یا به‌طور متناسب اطراف تنه و اندام‌های انتهایی آشکار باشد. افوزیون به صورت تجمع مایع در اطراف ریه‌ها، قلب، احشای شکمی مشاهده می‌شود (تصویر ۶-۱۵).

در بسیاری از موارد ارزیابی آزمایشگاهی یا سونوگرافی هدفمند، قادر است علت زمینه‌ای هیدروپس فتالیس را شناسایی

درصد ^a	شرح
۲۱	<p>قلب - عروقی</p> <p>- تریکس ساختاری: آنومالی ایشیتین، تترالوزی فالوت همراه با فقدان دریچه ریوی، هیپوپلازی قلب راست یا چپ، بسته شدن پیش از موعد مجرای شریانی، مالفورماسیون شریانی - وریدی (آنوریسم ورید گالن)</p> <p>- کاردیومیوپاتی‌ها</p> <p>- تانگی آریتمی‌ها</p> <p>- برادی کاردی، مانند آنچه در سندرم هتروتاکسی همراه با نقص بالشتک اندوکاردی یا آنتی‌بادی‌های antiRo/La مشاهده می‌شود.</p>
۱۳	<p>کروموزومی</p> <p>سندرم ترنر (۴۵,X)، تریپلوئیدی، تریزومی‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱</p>
۱۰	<p>خونی</p> <p>- هموگلوبینوپاتی‌ها، مانند $\alpha\alpha$-تالاسمی</p> <p>- اختلالات آنژیومی یا غشای اریتروسیت</p> <p>- آپلازی اریتروسیت / اختلال اریتروپوئز</p> <p>- کاهش تولید اریتروسیت (اختلالات میلوپرولیفراتیو)</p> <p>- خونریزی جنینی - مادری</p>
۸	<p>اختلالات لنفاوی</p> <p>کیستیک هیگروما، لنفانژکتازی سیستمیک، لنفانژکتازی ریوی</p>
۷	<p>عفونت‌ها</p> <p>پاروویروس B19، سیفلیس، سیتومگالوویروس، توکسوپلاسموز، روبلا، آنترروویروس، واریسلا، هرپس سیمپلکس، کوکساکویروس، لیستریوز، لپتوسپیروز، بیماری شاگاس، بیماری لایم</p>
۵	<p>مربوط به سندرم</p> <p>- آرترورگیبوز مولتی پلکس مادرزادی، پتریژیوم متعدد کشنده، لنفادم مادرزادی، دیستروفی میوتونیک نوع یک، Neu-Laxova، Noonan، و سندرم‌های Pena-Shokeir</p>
۵	<p>اختلالات قفسه سینه</p> <p>- مالفورماسیون کیستیک آدنوماتوئید</p> <p>- جداافتادگی (Sequestration) ریوی</p> <p>- فتق دیافراگمی</p> <p>- هیدرو/شیلوتوراکس</p> <p>- نوالی انسدادی مادرزادی راه‌های هوایی فوقانی (CHAOS)</p> <p>- تومورهای مדיاستن</p> <p>- دیسپلازی اسکلتی همراه قفسه سینه بسیار کوچک</p>
۱	<p>گوارشی</p> <p>- پریتونیت مکنونیوم، انسداد دستگاه گوارشی</p>

جدول ۴-۱۵. دسته‌ای از علل سبب‌شناختی هیدروپس فتالیس (ادامه)	
طبقه	درصد ^a
کلیه و مجاری ادراری - مالفورم‌اسیون‌های کلیوی - انسداد خروجی مثانه - نفروز مادرزادی (Finnish)، سندرم بارت، نفروم مزوبلاستی	۲
اختلالات جفتی، دوقلویی و بند ناف - کوریوآتریومی جفت، سندرم ترانسفوزیون قل به قل، توالی معکوس شدن خونرسانی شریانی در دوقلوها، ترومبوز عروق بند ناف، توالی پلی‌سیتمی کم‌خونی دوقلویی.	۵
سایر اختلالات نادر - خطاهای متابولیک هنگام تولد: بیماری گوشه، گالاکتوسایلیدوز، گانگلیوزیدوز (GM۱)، سیالیدوز، موکوپلی ساکاریدوزها، موکولیپیدوزها - تومورها: تراتوم ساکروکوکسیژنال، همانژیواندوتلیومی همراه با سندرم کازاباخ - مریت	۵
ایدیوپاتیک	۱۸
^a درصدهای مزبور حاصل یک بررسی سازمان‌یافته بر روی ۶۷۷۵ مورد بارداری همراه با هیدروپس غیرایمنی است و سهم هر طبقه را در ایجاد آن نشان می‌دهد.	

یک تشخیص خوش‌خیم پره‌ناتال است و در صورت ایجاد هیدروپس، درمان آن در دوران جنینی نجات‌بخش است (فصل ۱۶). آسیت ایزوله نیز می‌تواند یافته‌ی آغازین عفونت با پاروویروس B۱۹ باشد. یا اینکه ناشی از یک اختلال گوارشی مانند پریتونیت مکنونی باشد. نکته‌ی آخر اینکه، ادم ایزوله به خصوص در صورت درگیری بخش فوقانی تنه یا بخش پشتی دست‌ها و پاها، می‌تواند در سندرم ترنر یا سندرم Noonan مشاهده شود و یا نشانه‌ی سندرم لنفادم مادرزادی باشد (فصل ۱۳).

■ سندرم آینه

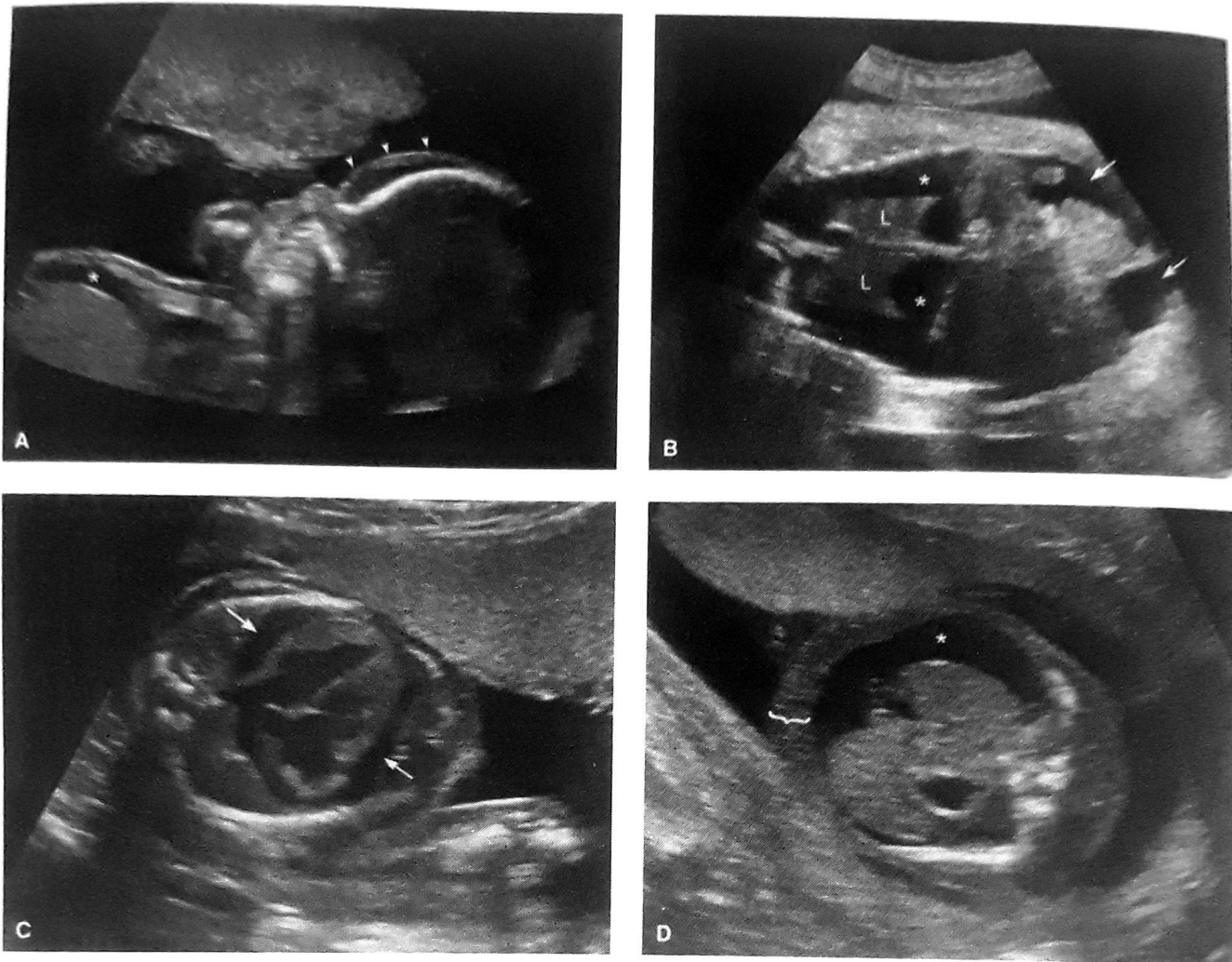
Ballantyne وجود ارتباط مابین هیدروپس جنینی و ایجاد ادم در مادر را شرح داده است که طبق آن جنین آینه‌ی مادر است. وی این مشکل را ادم سه‌گانه می‌نامد چون جنین، مادر، و جفت همگی دچار ادم هستند. سبب‌شناسی هیدروپس با ایجاد سندرم آینه مرتبط نیست. این عارضه با هیدروپس ناشی از موارد آلایمونیزاسیون D، سندرم ترانسفوزیون قل به قل،

پاروویروس B۱۹، سیتومگالوویروس، و توکسوپلازما، طبق آنچه در فصل ۶۴ مورد بحث قرار گرفته است. توصیه به انجام آنالیز آرایش میکروسکوپی کروموزومی، در صورت وجود آنومالی‌های جنینی.

۴. در صورتی که برحسب یافته‌ها و نتایج آزمون‌ها به آنمی مشکوک باشیم، توصیه به انجام آزمون Kleihauer-Betke می‌شود.

۵. توصیه به آزمون از نظر وجود α -تالاسمی و/یا وجود خطاهای متابولیکی هنگام تولد.

افوزیون یا ادم ایزوله. با وجودی که افوزیون یا آنازارک به تنهایی برای وجود هیدروپس تشخیصی نیستند، انجام ارزیابی‌های فوق باید در این مواقع مدنظر باشد چون امکان ایجاد هیدروپس وجود دارد. به عنوان مثال، افوزیون ایزوله پریکارد می‌تواند یافته‌ی آغازین در عفونت با پاروویروس B۱۹ باشد (فصل ۶۴). افوزیون ایزوله جنب می‌تواند نشانه‌ی شیلوتوراکس باشد که



تصویر ۶-۱۵. تصاویر مربوط به هیدروپس. A. این تصویر نیم رخ یک جنین ۲۳ هفته مبتلا به هیدروپس غیرایمنی ثانویه به عفونت پاروویروس B۱۹ است، ادم پوست سر (اسکالپ) با نوک پیکان و آسیت (*) نمایش داده شده‌اند. B. در این تصویر کروئال افوزیون جنب (*) قابل مشاهده است که ریه‌ها (L) را احاطه کرده است. در این جنین ۳۴ هفته هیدروپس ثانویه به یک مالفورماسیون شریانی - وریدی در مغز، موسوم به آنوریسم ورید گالن بود. آسیت جنینی (پیکان‌ها)، و آنازارک نیز وجود دارند. C. این نمای آگزیکال (عرضی)، وجود افوزیون پریکارد (پیکان‌ها) را در یک جنین ۲۳ هفته با هیدروپس ناشی از عفونت پاروویروس B۱۹ نمایش می‌دهد. میزان بزرگی قلب (کاردیومگالی) قابل توجه است، و هیپرتروفی بطن امکان وجود میوکاردیت را مطرح می‌کند که می‌تواند با عفونت پاروویروس همراه باشد. D. این تصویر آگزیکال (عرضی) آسیت (*) را در یک جنین ۱۵ هفته مبتلا به هیدروپس ناشی از کیستیک هیگرومای بزرگ نمایش می‌دهد. آنازارک نیز قابل مشاهده است (آکولاد).

مبتلا به سندرم آینه دریافتند که قریب به ۹۰ درصد مادران دچار ادم بودند، ۶۰ درصد فشارخون بالا داشتند، ۴۰ درصد پروتئینوری داشتند، آنزیم‌های کبدی در ۲۰ درصد آنان افزایش یافته بود، و قریب به ۱۵ درصد از سردرد و اختلال دید رنج می‌بردند. بر پایه چنین یافته‌هایی مطرح نمودن سندرم آینه به

کورپوانژیومای جفت، کیستیک هیگرومای جنینی، آنومالی ایشین، تراتوم ساکروکوکسیژیکال، شیلوتوراکس، انسداد خروجی مثانه، تاکی کاردی فوق بطنی، آنوریسم ورید گالن، و عفونت‌های مختلف مادرزادی؛ مرتبط است (Braun، ۲۰۱۰).

Braun و همکارانش (۲۰۱۰) در بررسی بیش از ۵۰ مورد

منابع

- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care. 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of alloimmunization during pregnancy. Practice Bulletin No. 75, August 2006, Reaffirmed 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of Rh D alloimmunization. Practice Bulletin No. 181, August 2017.
- Bellini C, Henneleum RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet* 158A(3):597, 2012.
- Bellini C, Henneleum RC, Fulcheri E, et al: Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A* 149A(5):844, 2009.
- Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al: Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet* 167A:1082, 2015.
- Belloni F, Perolo A, Ghi T, et al: Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral Doppler: case series and systematic review. *Fetal Diagn Ther* 41(1):1, 2017.
- Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, et al: Parallel randomized trials of intra-uterine therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 107(1):91, 2006.
- Bellsson G, Hjartardottir H, Jonsson T, et al: Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996–2015 in Iceland: a nation-wide population study. *Transfusion* 57(11):2578, 2017.
- Bowman J. Rh-immunoglobulin: Rh prophylaxis. *Best Pract Res Clin Haematol* 19(1):27, 2006.
- Bowman JM: Controversies in Rh prophylaxis: who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 151:289, 1985.
- Bowman JM: The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 2:129, 1988.
- Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al: Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation, and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 27(4):191, 2010.
- Bussac JB, Berkowitz RL, Lynch L, et al: Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 174(5):1414, 1996.
- Bussac JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al: Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 337:22, 1997.
- Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, et al: Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynecol Surv* 52(5):310, 1997.
- Chambers E, Davies L, Evans S, et al: Comparison of haemoglobin F detection by the acid elution test, flow cytometry and high-performance liquid chromatography in maternal blood samples analysed for fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med* 22(3):199, 2012.
- Chorvatanant R, Uer-Areeuwong S, Makaanantakool S: Fetomaternal transfusion in normal pregnancy and during delivery. *J Med Assoc Thai* 80:96, 1997.
- Conceicao D, Murphy D, Donnelly J, et al: The prevalence of maternal F cells in a pregnant population and potential overestimation of foeto-maternal haemorrhage as a consequence. *Blood Transfus* 12:570, 2014.
- Dashti G: Variants of RhD—current testing and clinical consequences. *Br J Haematol* 161(4):461, 2015.
- de Almeida V, Bowman JM: Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 83:323, 1994.
- de Haas JE, Thurtell FF, Koelewijn JM, et al: Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 109(2):99, 2015.
- de Haas JE, Thurtell FF, van der Ploeg CP, et al: Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 355:g789, 2016.
- Espinosa J, Fumero R, Nien JK, et al: A role of the anti-angiogenic factor (sFlt-1) in the "mirror syndrome" (Ballantyne's syndrome). *J Mater Med Neonatal Med* 19(10):607, 2006.
- Fernandez BJ, van Duijndelen P, Fazel I, et al: Flow cytometric assessment of fetal-maternal haemorrhage: a comparison with Berke-Kleihauer. *Prenat Diagn* 27(7):661, 2007.
- Garnier G, Glynn SA, McEneaney R, et al: ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 54(5):103, 2004.
- Gerson CJ: Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv* 52:512, 1997.
- Gonzalez C, Blume KJ Jr, Dorman K: A simple method to estimate the volume for fetal intrauterine transfusion. *Fetal Diagn Ther* 13:94, 1998.
- Gon I, Miskovic E, Kadioglu A, et al: Normalisation of angiogenic imbalance after intra-uterine transfusion for mirror syndrome caused by parvovirus.

عنوان یک نوع پره‌اکلامپسی شدید منطقی به نظر می‌رسد (Espinosa, ۲۰۰۶; Midgley, ۲۰۰۰). این در حالی است که سایرین آن را یک پروسه بیماری مجزا می‌دانند که بیشتر با رفیق‌شدگی خون همراه است تا با تغلیظ خون (Carbillon, ۱۹۹۷; Livingston, ۲۰۰۷).

به تازگی نیز گزارشانی مطرح شده‌اند که از وجود عدم تعادل مشابهی مابین عوامل رگ‌زا و عوامل ضد تولید رگ در پره‌اکلامپسی سخن می‌گویند و این موضوع به نفع وجود یک پانوفیزیولوژی مشترک است (Goa, ۲۰۰۶; Espinoza, ۲۰۱۳; Lurba, ۲۰۱۲). این یافته‌ها که عبارتند از افزایش غلظت تیروزین کیناز - یک مشابه fms محلول (sFlt-1)، کاهش سطح فاکتور رشد جفتی (PIGF)، و افزایش غلظت گیرنده یک محلول فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (sVEGFR-1)، در فصل ۴۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

در اغلب موارد مبتلا به سندرم آینه، وضع حمل فوری اندیکاسیون دارد و پس از آن ادم مادر و سایر یافته‌ها ظرف حدود ۹ روز برطرف می‌شود (Braun, ۲۰۱۰). با این حال مواردی از آنمی جنینی، تاکی‌کاردی فوق بطنی، هیدروتوراکس، و انسداد خروجی مثانه، به طور منفرد، درمان موفق در دوران جنینی سبب از بین رفتن و بهبود هیدروپس جنینی و سندرم آینه مادر شده است (Goa, ۲۰۱۳; Livingston, ۲۰۰۷; Lurba, ۲۰۱۲; Midgley, ۲۰۰۰). در دو مورد از آنها پس از ترانسفوزیون جنینی به دلیل عفونت با پاروویروس B۱۹، عدم تعادل آنژیوژنیک به حالت طبیعی بازگشت. درمان دوران جنینی در چنین شرایطی در فصل ۱۶ بررسی شده است. نظیر آنچه در پره‌اکلامپسی شدید مطرح شد، به تأخیر انداختن وضع حمل به منظور درمان جنین تنها باید با احتیاط انجام گیرد. در صورت رو به وخامت رفتن شرایط مادر، وضع حمل توصیه می‌شود.

1. Soluble fms-like tyrosine kinase-1
2. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1

فصل ۱۶



@khu_medical

درمان جنین

هستند. درمان آنمی و ترومبوسیتوپنی جنین در فصل ۱۵ و درمان برخی از عفونت‌های جنینی در فصل‌های ۶۴ و ۶۵ شرح داده شده‌اند.

درمان طبّی

طیفی از وضعیت‌های خطرناک جنینی، به وسیله داروهایی که برای مادر تجویز شده و از جفت عبور می‌کنند، قابل درمان‌اند.

■ آریتمی‌ها

بی‌نظمی‌های ضربان قلب جنین به سه دسته گسترده تقسیم می‌شوند: تاکی‌آریتمی‌ها، با ضربان قلب بیشتر از ۱۸۰ ضربان در دقیقه (bpm)؛ برادی‌آریتمی با ضربان قلب کمتر از ۱۱۰bpm؛ و اکتوبی، به طور نمونه انقباضات زود هنگام دهلیز. باید با استفاده از سونوگرافی M-Mode در جنین، تعداد ضربان دهلیزی و بطنی مشخص شده، تا با روشن شدن ارتباط بین ضربان‌های دهلیزی و بطنی، نوع اختلال ریتم مشخص شود.

انقباضات زودرس دهلیزی

تاکنون این اختلال، شایع‌ترین نوع آریتمی بوده است. انقباضات زودرس دهلیزی، در ۱ تا ۲ درصد بارداری‌ها دیده می‌شوند و معمولاً یافته‌ای خوش‌خیم هستند (Jafarzadeh et al, ۲۰۱۱). این انقباضات نشان دهنده نارس بودن سیستم هدایتی قلب هستند و عموماً در ادامه بارداری با در نوزادی برطرف می‌شوند. گرچه امکان انتقال این انقباضات به جنین نیز وجود دارد، اما بلوک شدن آنها شایع‌تر است. این

درمان طبّی

درمان جراحی

جراحی باز جنین

جراحی فتوسکوپیک

جراحی از طریق پوست

درمان خارج رحمی در حین زایمان

درجات خفیف هیدرآمنیوس به ندرت نیاز به درمان فعال دارند. از سوی دیگر، هنگامی که شکم بسیار متسع شود و مانع تنفس گردد، ختم بارداری به صورت اورژانسی ضرورت پیدا می‌کند. در چنین مواردی، علائم با سوراخ کردن پرده‌ها از طریق دهانه سرویکس با خروج مایع آمنیوتیک و شروع دردهای زایمانی سریعاً بهبود پیدا می‌کند.

J. Whitridge Williams (1903)

ویلیامز مفهوم جنین درمانی (حتی آمنیوستنز) را در اولین ویرایش این کتاب لحاظ نکرده بود. گذشته از پروسه‌های تخریبی برای کمک به وضع حمل واژینال، هر نوع جنین درمانی به عنوان یک امکان از راه دور ذکر نشده است.

مداخلاتی که طی ۳ دهه گذشته ابداع شده‌اند، به طور چشمگیری سیر برخی از ناهنجاری‌ها و وضعیت‌های جنینی را دگرگون ساخته‌اند. در این فصل بیماری‌های جنینی مرور شده‌اند، که از طریق تجویز دارو برای مادر یا از طریق جراحی قابل درمان

۵۰۰bpm) درجات متغیری از بلوک دهلیزی-بطنی وجود دارد. به گونه‌ای که محدوده ضربان بطنی ممکن است کمتر از حد طبیعی تا حدود ۲۵۰bpm باشد (تصویر ۱-۱۶). در مقابل، تاکی کاردی سینوسی جنینی به طور معمول خود را به صورت افزایش تدریجی ضربان قلب تا کمی بالاتر از محدوده نرمال نشان می‌دهد. معمولاً علت واضحی، مثل تب مادر یا هیپرتیروئیدی و یا به ندرت کم خونی جنین یا عفونت، وجود دارد.

زمانی که یک تاکی آریتمی تشخیص داده شود، مهم است که مشخص شود که آیا پایدار است (یعنی حداقل در ۵۰ درصد مواقع وجود داشته باشد) یا نه. ممکن است تحت نظر گرفتن ضربان قلب جنین به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از تشخیص نخست، و پس از آن شمارش ضربان قلب به صورت دورهای لازم باشد (Srinivasan, ۲۰۰۸). تاکی آریتمی ناپایدار یا متناوب معمولاً نیاز به درمان ندارد به شرط اینکه مراقبت از جنین اطمینان‌بخش باشد.

تاکی آریتمی جنینی پایدار با ضربان بطنی بیش از ۲۰۰bpm پر شدن بطن را به قدری مختل کرده که خطر هیدروپس جدی می‌شود. علاوه بر این در فلوتر دهلیزی، ناهماهنگی بین انقباض دهلیزی بطنی، نیز ممکن است بر این خطر بیفزاید. تجویز داروهای ضد آریتمی به مادر که قابلیت عبور از جفت را دارند، به مادر ممکن است با برگرداندن ریتم قلب به حالت طبیعی یا به کمتر از حد پایه، از نارسایی قلبی جلوگیری کند. درمان ممکن است به حداکثر دوز قابل استفاده در بزرگسالان نیاز داشته باشد. انجام الکتروکاردیوگرافی برای مادر پیش از درمان و در طی دوره درمان ضروری است.

داروهای ضد آریتمی که معمولاً بدین منظور استفاده می‌شود، عبارت‌اند از: دیگوکسین، سوتالول (Betapace)، فلکائینید (Tambocor)، و پروکائین آمید (Pronestyl). انتخاب این داروها به نوع تاکی آریتمی و نیز آشنایی و تجربه پزشک درباره دارو بستگی دارد. دیگوکسین معمولاً به عنوان داروی خط اول مورد استفاده قرار می‌گیرد. گرچه بعد از پیشرفت هیدروپس،

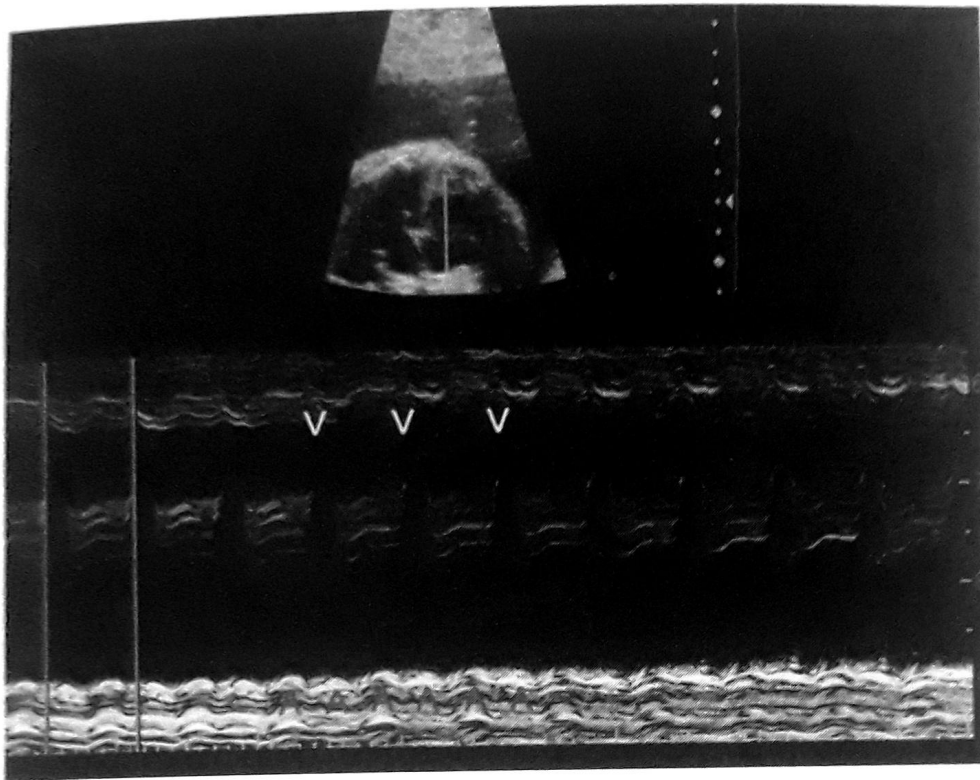
انقباضات در داپلر دستی یا فتوسکوپ، ضربان اضافی شنیده می‌شود ولی انقباضات زودرس دهلیزی معمولاً بلوک شده و صدای شبیه ضربات حذف شده^۱ قلبی دارند.

انقباضات زودرس دهلیزی با ناهنجاری‌های ساختاری مهم در قلب همراه نیستند، اما گاهی ممکن است در زمینه آنوریسم در دیواره بین دهلیزی رخ دهند. همان‌گونه که در تصویر ۳۴-۱۰ نیز نشان داده شده است، ارزیابی M-Mode، نشان می‌دهد که ضربان جا افتاده، یک مکث جبرانی پس از انقباض زودرس دهلیزی است. این مکث‌ها ممکن است پس از هر ضربان رخ دهند، پدیده‌ای که انقباض دهلیزی دوتایی ناشی از توقف هدایت الکتریکی^۲ نامیده می‌شود. این پدیده منجر به کاهش ضربان بطنی تا حدود ۶۰ تا ۸۰bpm در دقیقه می‌شود؛ و برخلاف دیگر دلایل برادی کاردی، پیش‌آگهی آن خوب بوده و نیازی به درمان ندارد (Strasburger, ۲۰۱۱).

تقریباً ۲ درصد جنین‌های مبتلا به انقباضات زودرس دهلیزی، کمی بعد دچار تاکی کاردی فوق بطنی (SVT)، می‌شوند و برای جلوگیری از تشکیل هیدروپس نیازمند درمان فوری هستند (Copel, ۲۰۰۰; Srinivasan, ۲۰۰۸). با توجه به آنچه درباره اهمیت تشخیص این‌گونه تاکی کاردی‌ها گفته شد، جنین‌های دچار انقباضات زودرس دهلیزی تحت نظر قرار گرفته، و هر ۱ یا ۲ هفته یک بار ضربان قلبشان شمارش می‌شود، تا زمانی که ضربان نابجا از بین برود. نیازی به انجام پسونوگرافی یا اکوکاردیوگرافی جنینی نیست چرا که ضربان و ریتم می‌تواند با داپلر دستی به راحتی تشخیص داده شود.

تاکی آریتمی‌ها

شایع‌ترین انواع آن تاکی کاردی فوق بطنی (SVT) و فلوتر دهلیزی هستند. مشخصه SVT افزایش ناگهانی ضربان قلب جنین به ۱۸۰ تا ۳۰۰bpm با نسبت ۱:۱ بین ضربان دهلیزی و بطنی است. محدوده معمول، بین ۲۰۰ تا ۲۴۰bpm است. پدید آمدن SVT ممکن است ناشی از یک کانون نابجا یا ناشی از وجود یک مسیر دهلیزی بطنی فرعی که منجر به تاکی کاردی بازگشتی می‌شود، باشد. مشخصه فلوتر دهلیزی، وجود ضربان بطنی خیلی بالاتری است (۳۰۰ تا



تصویر ۱-۱۶. فلوتر دهلیزی. در این تصویر M-Mode که در هفته ۲۸ تهیه شده است، کالیبرها میزان ضربان بطنی را نشان می‌دهند، که در حدود ۲۲۵bpm است. به ازای هر ضربان بطنی (V)، دو ضربان دهلیزی (A) وجود دارد، به گونه‌ای که ضربان دهلیزی در حدود ۴۵۰ bpm و بلوک دهلیزی-بطنی ۱:۲ است.

درصد موارد سبب مرگ جنین می‌شود (Glatz, ۲۰۰۸; Strasburger, ۲۰۱۰).

در قلبی که ساختار طبیعی دارد، ۸۵ درصد از موارد بلوک دهلیزی-بطنی در نتیجه عبور آنتی‌بادی‌های anti-SSA/Ro و anti-SSB/La مادر از جفت رخ می‌دهند (Buyon, ۲۰۰۹). بسیاری از این زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک یا یک بیماری بافت همبند دیگر هستند یا متعاقباً مبتلا خواهند شد (فصل ۵۹). خطر بلوک قلبی درجه ۳ در صورت داشتن این آنتی‌بادی‌ها تنها ۲ درصد است، اما اگر سابقه شیرخوار مبتلا وجود داشته باشد تا ۲۰ درصد افزایش می‌یابد. در مبتلایان به بلوک قلبی مادرزادی با واسطه ایمنی، نرخ مرگ و میر ۲۰ تا ۳۰ درصد است و دو سوم از کودکانی که زنده می‌مانند تا آخر عمر به ضربان ساز دائم نیاز دارند؛ این اختلال همچنین خطر کاردیومیوپاتی را نیز افزایش می‌دهد (Buyon, ۲۰۰۹). در صورتی که بلوک قلبی مادرزادی با افیوژن، برادی‌آریتمی یا فیبرو الاستوز اندوکاردی همراه باشد، ممکن است وضعیت نوزاد پس از تولد به طور فزاینده‌ای بدتر شود (Cuneo, ۲۰۰۷).

تحقیقات بر درمان مادر با کورتیکواستروئید تمرکز یافته‌اند تا

به میزان کمی به جنین منتقل می‌شود. امروزه بسیاری از مراکز از فلکانید یا سوتالول به عنوان داروی خط اول استفاده می‌کنند (Shah, ۲۰۱۲; Jaeggi, ۲۰۱۱). در بسیاری از موارد، داروهای دیگری مورد نیاز هستند به خصوص اگر هیدروپس پیشرفت کرده باشد. معمولاً احتمال تبدیل SVT به ریتم نرمال بیشتر از فلوتر دهلیزی است. اما امروزه، با هر آریتمی، میزان بقای کلی نوزادی به بیش از ۹۰ درصد می‌رسد (Van der Heijden, ۲۰۱۳; Ekman-Joelsson, ۲۰۱۵; Jaeggi, ۲۰۱۱).

برادی‌آریتمی‌ها

شایع‌ترین علت برادی‌کاردی آشکار جنین، بلوک قلبی مادرزادی است. تقریباً ۵۰ درصد از موارد آن در زمینه یکی از ناهنجاری‌های ساختاری قلب که سیستم هدایتی را در بر می‌گیرد، رخ می‌دهند. این ناهنجاری‌ها عبارت‌اند از: هتروتاکسی و به طور خاص ایزومرسم دهلیز چپ، نقص بالشتک اندوکاردی، و به میزان کمتر شایع جابجایی اصلاح شده عروق بزرگ (Srinivasan, ۲۰۰۸). پیش‌آگهی بلوک قلبی ناشی از ناهنجاری ساختاری قلب بسیار بد است، و در بیش از ۸۰

ترین علت آندروژن اضافی، در زنان مبتلا به اختلال XX-۴۶ است که قبلاً هرمافرودیسم کاذب گفته می‌شد (فصل ۳). کمبود کورتیزول، سبب تحریک ترشح هورمون محرک قشر فوق کلیه (ACTH) از هیپوفیز قدامی می‌شود؛ نتیجه افزایش ACTH، تولید بیش از حد آندروستندیون و تستوسترون است که سبب بروز صفات مردانه در جنین مؤنث می‌شود. تبعات این موضوع ممکن است شامل، تشکیل چین‌های لبیواسکروتال^۱، ایجاد یک سینوس اوروژنیتال، یا حتی ساخته شدن کیسه اسکروتوم و یک میزراه در آلت تناسلی مردانه شود.

کمبود آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز، مسئول بیش از ۹۰ درصد از موارد CAH است؛ که دارای اشکال کلاسیک و غیر کلاسیک است. میزان بروز شکل کلاسیک بیماری ۱ به ۱۵۰۰۰ می‌باشد. در برخی جوامع، شیوع CAH بالاتر است (به عنوان مثال میزان بروز بیماری در اسکیموهای Yupik، ۱ به ۳۰۰ است) (Nimkarn، ۲۰۱۰). ۷۵ درصد مبتلایان به شکل کلاسیک CAH، در معرض خطر بحران‌های آدرنال از دست دادن املاح^۳ بوده و پس از تولد نیازمند دریافت مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها هستند تا از هیپوناترمی، دهیدراتاسیون، هیپوتانسیون و کلاپس قلبی عروقی جلوگیری شود. ۲۵ درصد باقی مانده دچار CAH کلاسیک، به نوع ساده مردانه‌ساز مبتلا بوده و به تجویز مکمل گلوکوکورتیکوئید نیاز دارند. همانطور که در فصل ۳۲ شرح داده شده است، غربالگری نوزادان برای CAH در تمامی ایالت‌های آمریکا اجباری است.

نزدیک به ۳۰ سال است که تأثیر تجویز دگزامتازون برای مادر، در سرکوب تولید بیش از حد آندروژن توسط جنین و در نتیجه برطرف کردن کامل یا نسبی صفات مردانه در جنین‌های مؤنث شناخته شده است (David، ۱۹۸۴؛ New، ۲۰۱۲). در ۸۰ تا ۸۵ درصد از موارد، درمان با کورتیکواستروئید پرماتال موفقیت‌آمیز است (Miller، ۲۰۱۳؛ Speiser، ۲۰۱۰). درمان جایگزین، انجام ژنیتوپلاستی پس از تولد است؛ که عمل جراحی پیچیده و از برخی جنبه‌ها بحث برانگیز می‌باشد (Braga

بلوک قلبی جنین را برطرف کرده یا از پدید آمدن آن جلوگیری کند. Friedman و همکارانش (۲۰۰۸، ۲۰۰۹) یک کارآزمایی پندمگر چندمرکزی به نام مطالعه PRIDE^۱ که بر روی زنان باردار دارای آنتی‌بادی anti-SSA/Ro انجام گرفت را هدایت کردند. برای تحت نظر گرفتن بلوک قلبی جنینی از سونوگرافی هفتگی استفاده شد. اگر بلوک قلبی تشخیص داده می‌شد، روزانه ۴mg دگزامتازون خوراکی برای مادر تجویز می‌شد. تجویز دگزامتازون برای مادر، از تبدیل بلوک درجه ۲ به ۳ جلوگیری نمی‌کرد؛ و بلوک دهلیزی-بطنی درجه ۳ برگشت‌ناپذیر بود. در موارد نادر، بلوک معکوس دهلیزی بطنی درجه اول فواید بالقوای داشت. اما، بلوک درجه اول معمولاً حتی بدون درمان پیشرفت می‌کند. در بررسی بعدی از ۱۵۶ بارداری مبتلا به بلوک قلبی جنینی منفرد درجه دو یا سه، درمان با دگزامتازون به‌طور مشابه بر پیشرفت بیماری، نیاز به ضربان‌ساز در دوره نوزادی یا میزان بقاء کلی تأثیری نداشت (Izmirly، ۲۰۱۶). بنابراین، استفاده از دگزامتازون در این مورد توصیه نمی‌شود.

تلاش‌های اخیر بیشتر به درمان بالقوه با هیدروکسی کلروکین (Plaquenil)، (درمان اصلی لوپوس اریتماتوی سیستمیک) استوار است (فصل ۵۹). در مطالعه چند مرکزی بر روی بیشتر از ۲۵۰ بارداری بر روی زنانی که بارداری قبلی آنها دچار لوپوس نوزادی شده بود، مشاهده شد که در صورتی که خانم باردار طی بارداری تحت درمان با هیدروکسی کلروکین باشد، عود بلوک مادرزادی قلب به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر است (Izmirly، ۲۰۱۲). تحقیقات در این زمینه در حال پیشرفت است. در مواردی که به هر دلیل جنین مبتلا به برادی‌کاردی پایدار با ضربان قلب کمتر یا مساوی ۵۵bpm باشد، برای افزایش ضربان جنین، برای مادر تربوتالین نیز تجویز می‌شود. Cuneo و همکارانش (۲۰۰۷ و ۲۰۱۰)، در موارد اندکی در پی این روش درمانی، معکوس شدن روند هیدروپس را گزارش کردند.

■ هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

چندین نقص آنزیمی اتوزومی مغلوب، باعث اختلال در سنتز کورتیزول از کلسترول در قشر آدرنال می‌شوند که منجر به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) می‌شود. این اختلال شایع

1. PR Interval and Dexamethasone
2. labioscrotal folds
3. Salt-wasting adrenal crises

۲۰۰۹.

اگر درمان انتخاب شود، درمان معمول، تجویز دگزامتازون خوراکی برای مادر است که به صورت $20 \mu\text{g/kg/d}$ تا حداکثر $1/5$ میلی گرم در روز تجویز می شود؛ دوز تجویزی روزانه به ۳ قسمت تقسیم شده و در ۳ نوبت مصرف می شود. دوره حیاتی برای تکامل اندام تناسلی خارجی بین هفته های ۷ تا ۱۲ بارداری است؛ برای جلوگیری از بروز صفات مردانه، درمان باید پیش از هفته نهم آغاز شود (یعنی پیش از اینکه بدانیم جنین در معرض خطر هست یا نه). به دلیل اینکه این وضعیت توارث اتوزومی مغلوب دارد، احتمال به وجود آمدن یک جنین مؤنث مبتلا در زوج های پرخطر یک هشتم است.

به طور معمول، والدین حامل، تنها پس از تولد یک کودک مبتلا، شناسایی می شوند. آزمایش های ژنتیک مولکولی برای تشخیص جهش های شایع و حذف های ژن $CYP21A2$ که آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز را رمز می کند، از لحاظ بالینی در دسترس هستند (Nimkarn, ۲۰۱۶). اگر این یکنواخت باشد، آنالیز براساس ژن حذف/ دو برابر شدن انجام می شود و آزمون های دیگر مثل توالی کامل اگرزم ممکن است لحاظ شود (فصل ۱۳). هدف از تشخیص پره ناتال محدودسازی تماس با دگزامتازون در آقایان و خانم های سالم است. تشخیص پیش از تولد، در هفته ۱۰ تا ۱۲ بارداری به روش آزمایش های ژنتیک مولکولی بر روی پرز کوریونی، و پس از هفته ۱۵ از طریق آمنیوسنتز ممکن است.

ابداع آزمایش تشخیص DNA خارج سلولی جنین در سرم مادر، قابلیت اینکه در زمینه تشخیص CAH، جانشین آزمایش های تهاجمی چون نمونه برداری از پرز کوریونی و آمنیوسنتز شود را دارد (فصل ۱۳). دقت تعیین جنسیت با استفاده از DNA خارج سلولی جنین اگر پس از هفته ۷ انجام شود، بیش از ۹۵ درصد گزارش شده است (Devaney, ۲۰۱۱). در زمینه تحقیقاتی، بررسی DNA خارج سلولی با استفاده از پروب های هیبریدسازی در حال حمله به ژن $CYP21A2$ می تواند به اندازه هفته ۵^{۶/۷} بارداری مؤثر باشد (New, ۲۰۱۴).

اخیراً، تجویز دگزامتازون برای مادر، خیلی بحث برانگیز شده است. جامعه غدد درون ریز توصیه می کند که درمان با دگزامتازون

تنها در زمینه پروتکل های تحقیقاتی صورت گیرد (Miller, ۲۰۱۳; Speiser, ۲۰۱۰). اگر درمان کمی پیش از هفته ۹ آغاز شود، گمان نمی رود که دوز تجویزی دگزامتازون قابلیت ترانزژنیک قابل توجهی داشته باشد، چراکه روند اندامزایی در اندام های مهم تا این زمان پایان یافته است (McCullough, ۲۰۱۰). با این حال، کماکان نگرانی هایی در خصوص تأثیر افزایش بیش از حد آندروژن های درون زاد یا مقدار بیش از حد دگزامتازون برون زاد، بر روی تکامل مغز وجود دارد. گرچه، سال هاست که جهت جلوگیری از بروز صفات مردانه در جنین های مؤنث مبتلا به CAH، برای مادر دگزامتازون تجویز می شود، داده های مربوط به بی خطر بودن درازمدت این تجویز، نسبتاً محدوداند.

■ مالفورماسیون آدنوماتوئید کیستیک مادرزادی

مالفورماسیون آدنوماتوئید کیستیک مادرزادی (CCAM)، در سونوگرافی به صورت توده ای با حدود کاملاً مشخص دیده می شود که ممکن است توپر و اکوژنیک یا دارای یک یا تعداد بیشتری کیست با اندازه های متفاوت باشد (تصویر ۲۴-۱۰). ضایعات دارای کیست های با اندازه ۵mm یا بیشتر، معمولاً ماکروکیست نامیده می شوند، درحالی که ضایعات میکروکیستی، کیست های کوچک تری داشته یا توپر به نظر می رسند (Adzick, ۱۹۸۵). این توده ریوی که مالفورماسیون مادرزادی مجاری هوایی ریوی (CPAM) نیز نامیده می شود، رشد بی رویه نایزک های انتهایی از نوع هامارتوم است. درمان CCAM ماکروکیستی، در اواخر همین فصل شرح داده شده است.

گاهی یک CCAM میکروکیستی ممکن است بین هفته های ۱۸ تا ۲۶ بارداری رشد سریعی داشته باشد. توده ممکن است آنچنان بزرگ شود که سبب شیفت مدیاستن، کاهش برون ده قلبی و بازگشت وریدی، و در نهایت هیدروپس شود (Cavoretto, ۲۰۰۸). برای کمی کردن اندازه و خطر هیدروپس در این موارد شدید، از یک نسبت CCAM - حجم به نام (CVR)، استفاده می شود (Crombleholme, ۲۰۰۲). CVR تخمینی از حجم CCAM (طول × عرض × ارتفاع × ۰/۵۲)

کاهش اندازه گواتر است. گواتر ممکن است آنچنان بر نای و مری فشار آورد که سبب ایجاد هیدرامنیوس شدید در جنین و صدمه به مجاری تنفسی در نوزاد شود. هیپراکستانسیون گردن جنین ناشی از گواتر ممکن است سبب زایمان غیر طبیعی (dystocia) شود.

تیروتوکسیکوز جنینی

تیروتوکسیکوز جنینی درمان نشده ممکن است خود را با گواتر، تاکی کاردی، محدودیت رشد، هیدرامنیوس، تسریع در رشد استخوان، و حتی نارسایی قلبی و هیدروپس نشان دهد (Huel, ۲۰۰۹؛ Peleg, ۲۰۰۲). معمولاً علت تیروتوکسیکوز، بیماری گریوز مادر و عبور ایمونوگلوبولین های IgG محرک تیروئید از جفت است. بیشتر صاحب نظران نمونه گیری از خون جنین را برای تأیید تشخیص توصیه می کنند (Duncombe, ۲۰۰۱؛ Heckel, ۱۹۹۷؛ Srisupundit, ۲۰۰۸). در صورت تأیید تیروتوکسیکوز جنینی، مادر تحت درمان ضد تیروئیدی قرار می گیرد، و در صورتی که مادر دچار هیپوتیروئیدی شود، برای وی مکمل لووتیروکسین تجویز می شود (Hui, ۲۰۱۱).

هیپوتیروئیدی جنینی

در خانمی که برای بیماری گریوز دارو مصرف می کند، عبور متی مازول یا پروپیل تیواوراسیل از جفت می تواند سبب هیپوتیروئیدی جنینی شود (Bliddal, ۲۰۱۱a). سایر دلایل هیپوتیروئیدی جنینی که منجر به گواتر می شوند شامل عبور آنتی بادی های تیروئید پراکسیداز از جفت دیس هورمونوزز تیروئید جنینی و افزایش مصرف مکمل های ید می باشد (۲۰۱۶؛ Agrawal, ۲۰۰۲؛ Overcash).

هیپوتیروئیدی ناشی از گواتر ممکن است منجر به هیدرامنیوس، هیپراکستانسیون گردن، و تأخیر بلوغ استخوان شود. اگر مادر داروی ضد تیروئیدی دریافت می کند، معمولاً در کنار تزریق لووتیروکسین به درون کیسه آمنیون، قطع داروی مادر نیز توصیه می شود. تعداد بسیار زیادی از گزارش های موردی در خصوص درمان از طریق تزریق لووتیروکسین به درون کیسه آمنیون موجود است. با این حال، دوز و دفعات تزریق دارو تاکنون

تقسیم بر اندازه دور سر است. در یک سری ۴۰ تایی بارداری مبتلا به CCAM میکروکیستیک، CVR متوسط در ۲۰ هفته بارداری، ۰/۵ بود، در ۲۶ هفته اندازه آن به اوج خود یعنی ۱/۰ رسید و قبل از وضع حمل کاهش قابل توجه پیدا کرد (۲۰۱۶؛ Macardle). یک سوم جنین ها افزایشی در اندازه توده نداشتند. در غیاب یک کیست غالب، اگر CVR بزرگتر از ۱/۶ باشد، خطر هیدروپس در حدود ۶۰ درصد است، در حالی که اگر CVR کوچکتر از این مقدار باشد، خطر کمتر از ۲ درصد خواهد بود (۲۰۱۶؛ Peranteau, ۲۰۱۳؛ Ehrenberg- Buchner). آنچه اهمیت دارد، CVR به میزان ۱/۶ نشان می دهد که توده لزوماً قفسه سینه را پر می کند و بنابراین دور از انتظار نیست که آسیت یا هیدروپس پیشرفت کند.

اگر CVR بزرگتر از ۱/۶ باشد یا اگر نشانه های هیدروپس دیده شود، برای کسب نتیجه بهتر، درمان با کورتیکواستروئید توصیه می شود. رژیم درمانی شامل ۴ دوز ۶/۲۵ میلی گرمی دگزامتازون به فاصله ۱۲ ساعت از هم، یا ۲ دوز ۱۲/۵ میلی گرمی بتامتازون به فاصله ۲۴ ساعت از هم است. در برخی از گزارش ها، تقریباً در ۸۰ درصد موارد، هیدروپس برطرف شده است، و تقریباً ۸۵ درصد از این موارد درمان شده زنده مانده اند (۲۰۱۲؛ Loh, ۲۰۱۶؛ Peranteau). اخیراً، چندین دوره استروئید (معمولاً دو دوره) جنین های مبتلا به ضایعات CCAM بزرگ و هیدروپس یا آسیت پایدار یا تشدید شده علیرغم یک دوره درمان دارویی را بهبود می بخشد (۲۰۱۶؛ Peranteau, ۲۰۱۵؛ Derderian).

■ بیماری غده تیروئید

تشخیص بیماری غده تیروئید در جنین نادر است؛ این بیماری معمولاً پس از شناسایی یک گواتر جنینی در سونوگرافی، تشخیص داده می شود. اگر گواتر تشخیص داده شود، تعیین اینکه جنین هیپوتیروئید یا هیپرتیروئید است مهم است. برای هدایت درمان، ممکن است سطوح هورمون تیروئید در مایع آمنیوتیک یا خون جنین سنجیده شود، اما نمونه گیری از خون جنین که در فصل ۱۴ شرح داده شد، بر آمنیوسنتز در پیشبرد درمان گواتر ارجح است (۱۹۹۵؛ Ribault, ۲۰۰۹). یکپی از اهداف اولیه درمان (علاوه بر تصحیح اختلال فیزیولوژیک)،

جدول ۱-۱۶. اصول راهنما برای جراحی‌های جنینی

باید تشخیص پره‌ناتال دقیق برای ضایعه و در صورت امکان مرحله‌بندی آن در دسترس باشد. ضایعه باید منفرد بوده، و هیچ گونه شاهدهی دال بر وجود دیگر ناهنجاری‌ها یا سندرم‌های ژنتیکی زمینه‌ای که به نحو چشمگیری شانس بقا یا کیفیت زندگی را پایین می‌آورند، وجود نداشته باشد. ضایعه مورد نظر همراه با احتمال بالای مرگ یا تخریب برگشت ناپذیر ارگان بوده، و درمان پس از تولد نیز برای جلوگیری از عوارض گفته شده کافی نباشد. جراحی از نظر فنی ممکن باشد، و یک تیم متشکل از چند متخصص از رشته‌های مختلف در خصوص روش درمان اتفاق نظر داشته باشند. خطرات ناشی از جراحی برای مادر کاملاً مشخص و قابل قبول باشند. باید مشاوره پره‌ناتال جامع انجام شود. توصیه می‌شود که برای نقص و عمل جراحی آن، مدل حیوانی وجود داشته باشد.

شده‌اند. اطلاعات بیشتر در ویرایش سوم کتاب مامایی *Cunningham and Gilstrap's Operative Obstetrics* آمده است.

تعیین نشده است، و دوزهای گزارش شده از ۵۰ تا ۸۰۰ میکروگرم هر یک تا ۴ هفته متغیر بوده‌اند (Abuhamad، ۱۹۹۵؛ Bliddal، ۲۰۱۱b؛ Ribault، ۲۰۰۹).

■ جراحی باز جنین

جراحی باز جنین، مستلزم حضور کادری بسیار با تجربه از شاخه‌های مختلف بوده و نیازمند ارائه مشاوره پیش از جراحی دقیق به فرد است. مادر بایستی جهت سرکوب انقباضات رحمی و پاسخ‌های جنینی، تحت بیهوشی عمومی اندوتراکئال قرار گیرد. با ابزاری گیره مانند که با بستن کناره‌ها خونریزی را متوقف می‌کند، برش هیستروتومی انجام می‌گیرد. جهت اجتناب از وارد شدن صدمه به کناره‌های جفت، از هدایت سونوگرافی استفاده می‌شود. به منظور جایگزینی مقداری از مایع آمنیوتیک که از دست رفته است، آب گرم به طور پیوسته از طریق دستگاه انفوزیون، به درون رحم تزریق می‌گردد. جنین به آرامی جابجا می‌شود تا امکان پایش پالس اکسی‌متری فراهم شود؛ در مواردی که به طور اورژانس نیاز به تزریق خون و مایعات وجود دارد، یک دسترسی وریدی ایجاد می‌شود. در این زمان، جراحی جنین انجام می‌گیرد. پس از پایان جراحی، برش زخم بسته شده و توکولیز آغاز می‌شود. توکولیز^۱ معمولاً شامل تزریق وریدی منیزیم سولفات به مدت ۲۴ ساعت، ایندومتاسین خوراکی به مدت ۴۸ ساعت و در برخی از مراکز نیفدیپین خوراکی تا زمان وضع حمل است. (Wu، ۲۰۰۹). به منظور پیشگیری آنتی‌بیوتیک تجویز شده و معمولاً تا

درمان جراحی

این جراحی‌ها که جراحی‌های مادری-جنینی نیز نامیده می‌شوند، تنها در آن دسته از ناهنجاری‌های مادرزادی انجام می‌شود که احتمال وخامت حال جنین چنان زیاد است که به تأخیر انداختن درمان تا زمان وضع حمل، با خطر مرگ جنین یا عوارض شدیدتر پس از تولد همراه است. جراحی باز جنین، مداخله‌ای بسیار تخصصی و با شرکت متخصصین رشته‌های مختلف است که در ایالات متحده در مراکز نسبتاً محدود و تنها برای تعداد اندکی از وضعیت‌های جنینی انجام می‌شود. معیارهای انتخاب جراحی جنین در جدول ۱-۱۶ فهرست شده‌اند. در موارد بسیاری، داده‌های مربوط به ایمنی و تأثیر این روش‌ها در دست نیست. آژانس تحقیقات و کیفیت سلامت تأکید کرده است که هنگام انتخاب جراحی جنین، اصلی‌ترین نگرانی باید ایمنی مادر و جنین باشد. دست‌یابی به اهداف مرتبط با درمان جنین باید در درجه دوم قرار گیرد (Walsh، ۲۰۱۱).

برخی از ناهنجاری‌هایی که به جراحی جنین، پیش از وضع حمل یا در حین آن پاسخ می‌دهند، در جدول ۲-۱۶ نشان داده شده‌اند. اطلاعات مربوط به این جراحی‌ها، اندیکاسیون‌ها و عوارضشان برای کمک به ارزیابی بیمار و ارائه مشاوره تهیه

خطرات

عوارض ناشی از جراحی جنین به خوبی شناخته شده‌اند. Golombeck و همکاران وی (۲۰۰۶) با بررسی ۸۷ عمل جراحی باز جنین، عوارض ذیل را گزارش نمودند: ادم ریوی (۲۸ درصد)، کنده شدن جفت (۹ درصد) انتقال خون (۱۳ درصد)، زایمان پره‌ترم (۳۳ درصد)، پارگی زودرس پرده‌ها (۵۲ درصد). Wilson و همکارانش (۲۰۱۰)، نتایج بارداری پس از جراحی باز جنین را مرور کرده و گزارش کردند که ۱۴ درصد از آنها دچار پارگی رحم^۱ و ۱۴ درصد نیز دچار شکافتن رحم^۲ شده‌اند. عوارضی که اخیراً در مطالعه مدیریت میلو مننگوسل (MOMS) شناسایی شده‌اند، در جدول ۱-۳ نشان داده شده‌اند (Adzick, ۲۰۱۱). دیگر خطرهای احتمالی عبارت‌اند از: سپسیس مادر، و مرگ جنین در حین یا پس از جراحی. به‌خصوص اگر هیدروپس وجود داشته باشد.

جراحی میلو مننگوسل

علی‌رغم ترمیم پس از تولد، مبتلایان ممکن است دچار درجات مختلفی از فلج، اختلال در عملکرد روده و مثانه، تأخیر در تکامل، و اختلال در عملکرد مغز ناشی از مالفورماسیون Arnold-Chiari II شوند (فصل ۱۰). آسیب طناب نخاعی نتیجه دو عامل است: شکست در نورولاسیون در زمان تکامل رویانی؛ و مواجهه مستمر عوامل عصبی با مایع آمنیوتیک در طول بارداری (Adzick, ۲۰۱۰; Meuli, ۱۹۹۵, ۱۹۹۷). میلو مننگوسل جنینی نخستین نقص غیر کشنده است که جراحی جنینی برای آن پیشنهاد شده است (تصویر ۱۶-۲). این نقص، تمامی معیارهای فهرست شده در جدول ۱-۱۶ را دارا است.

گزارش‌های اولیه حاکی از آن است که در مقایسه با گروه‌های شاهد تاریخی، در شیرخوارانی که در دوره جنینی جراحی میلو مننگوسل انجام داده‌اند، روند مالفورماسیون Arnold-Chiari II معکوس شده و با احتمال کمتری نیاز به کارگذاری شانت بطنی - صفاقی داشته‌اند (Bruner, ۱۹۹۹; Sutton, ۱۹۹۹). بر

جدول ۱۶-۲. برخی از ناهنجاری‌ها که به جراحی جنینی پاسخ می‌دهند.

جراحی باز جنین

- میلو مننگوسل
- ناهنجاری آدنوماتوئید کیستیک مادرزادی (CCAM)
- تجمعات ریوی خارج لویی
- تراژوم خاجی - دنبالچه‌ای

جراحی فتوسکوپیک

- انتقال خون قل به قل: لیزر آناستوموزهای جفتی
- فتق دیافراگمی: بستن نای جنین با استفاده از اندوسکوپ (FETO)
- دریچه خلفی پیشابراه: لیزر سیستم اسکوپیک
- انسداد مادرزادی مجاری هوایی فوقانی: لیزر طناب‌های صوتی
- آزادکردن نوارهای آمنیونی

جراحی از طریق پوست

- شانت گذاری
- دریچه‌های پیشابراهی خلفی / انسداد خروجی مثانه
- تراوش جنبی: شیلو توراکس یا سکستراسیون
- کیست غالب در CCAM
- جراحی از طریق امواج رادیویی
- توالی TRAP (Twin-reversed arterial perfusion)
- ناهنجاری (های) شدید یکی از قل‌ها در دوقلوهای منوکوریون
- کوریوآنژیوما
- کاترگذاری در داخل قلب جنین
- والو پلاستی ریوی و آئورت به علت تنگی
- برداشتن دیواره بین دهلیزی به علت هیپوپلازی قلب چپ همراه با دیواره بین دهلیزی محدودکننده (restrictive)

روش‌های EXIT (EX-utero-intrapartum-treatment)

- فتق مادرزادی دیافراگم به دنبال FETO
- توالی انسداد مادرزادی مجاری هوایی فوقانی (CHAOS)
- میکروگناسی شدید
- تومرهای درگیرکننده گردن یا مجاری هوایی
- EXIT جهت رزکسیون:
- رزکسیون توده‌های توراسیک یا مدیاستینال جنین
- EXIT جهت اکسیژناسیون غشاهای خارج بدنی (ECMO):
- فتق مادرزادی دیافراگم

۲۴ ساعت پس از جراحی ادامه می‌یابد. در پایان این بارداری و همه بارداری‌های بعدی، وضع حمل باید به شیوه سزارین انجام شود.

جدول ۳-۱۶. فواید و خطرات جراحی میلو مننگوسل در دوره جنینی در مقایسه با درمان پس از تولد

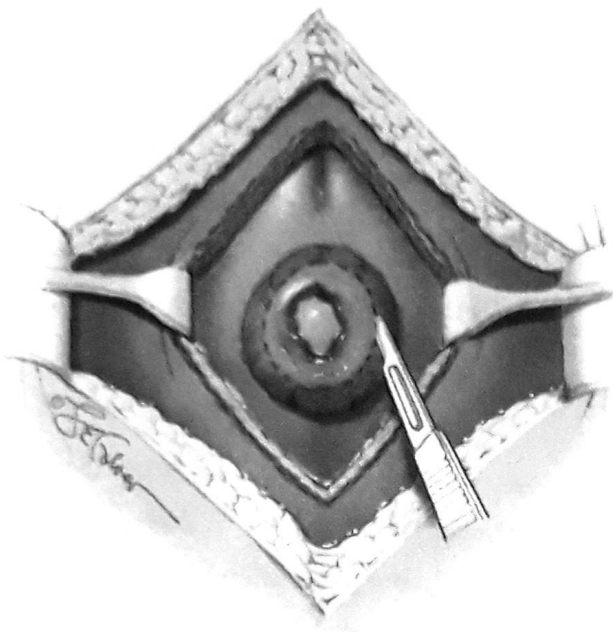
جراحی جنینی (n = ۷۸)		جراحی پس از تولد (n = 80)		ارزش احتمال (p value)
فواید (نتایج اولیه)				
مرگ پری‌ناتال یا گذاشتن شانت طی ۱۲ ماه ^a	۶۸٪	۹۸٪	< ۰/۰۰۱	
گذاشتن شانت طی ۱۲ ماه تکاملی ترکیبی ^{b,a}	۴۰٪	۸۲٪	< ۰/۰۰۱	
	۵۸ ± ۱۴۹	۵۷ ± ۱۲۳	۰/۰۰۷	
فتق مغز خلفی (به هر نحو)	۶۴٪	۹۶٪	< ۰/۰۰۱	
بیج خوردگی ساقه مغز (به هر نحو)	۲۰٪	۴۸٪	< ۰/۰۰۱	
راه رفتن مستقل (۳۰ ماهگی)	۴۲٪	۲۱٪	۰/۰۱	
خطرات				
ادم ریوی مادر	۶٪	.	۰/۰۳	
کنده شدن جفت	۶٪	.	۰/۰۳	
انتقال خون به مادر حین زایمان	۹٪	۱٪	۰/۰۳	
الیگو هیدر آمنیوس	۲۱٪	۴٪	۰/۰۰۱	
سن بارداری در هنگام وضع حمل	۳ ± ۳۴	۱ ± ۳۷	< ۰/۰۰۱	
تولد پره‌ترم				
قبل از هفته ۳۷	۷۹٪	۱۵٪	< ۰/۰۰۱	
قبل از هفته ۳۵	۴۶٪	۵٪		
قبل از هفته ۳۰	۱۳٪	.		

(a) هر یک از نتایج اولیه دو جزء داشتند. در نتایج اولیه، جزء مربوط به مرگ پری ناتال و همچنین شاخص تکامل Bayley Mental در ۳۰ ماهگی، در دو مطالعه کوهورت انجام شده یکسان بودند.

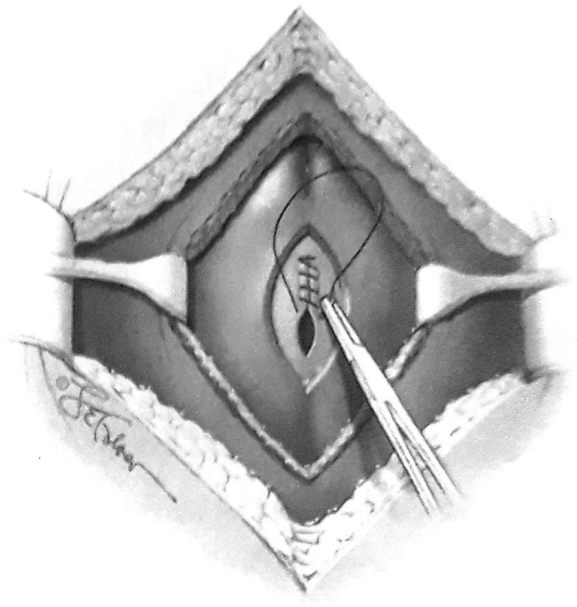
(b) این نمره از شاخص تکامل و تفاوت بین سطح عملکردی و آناتومیک ضایعات (۳۰ ماهگی) بدست می آید.

فتق مغز خلفی در دست باشد؛ ۴) کاریوتیپ طبیعی بوده و هیچ شاهدی مبنی بر ناهنجاری های غیر مرتبط با میلو مننگوسل وجود نداشته باشد. زنانی که در خطر تولد پره ترم یا دکولمان جفت قرار داشتند، زنانی که کانترا اندیکاسیون جراحی جنینی داشتند، و زنانی که شاخص توده بدنی معادل حداقل 25kg/m^2 داشتند،

پایه این شواهد، نهاد ملی سلامت، حمایت مالی از یک کارآزمایی تصادفی چند مرکزی به نام مطالعه مدیریت میلو مننگوسل (MOMS) را بر عهده گرفته است (۲۰۱۱، Adzick). معیارهای مشارکت در کارآزمایی MOMS عبارتند از: ۱) جنین یک قلو و بین هفته های ۱۹/۰ تا ۲۵/۹ بارداری باشد؛ ۲) حد فوقانی میلو مننگوسل بین T1 و S1 بوده و با تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۱ (MR) نیز تأیید شده باشد؛ ۳) شواهدی مبنی بر



A



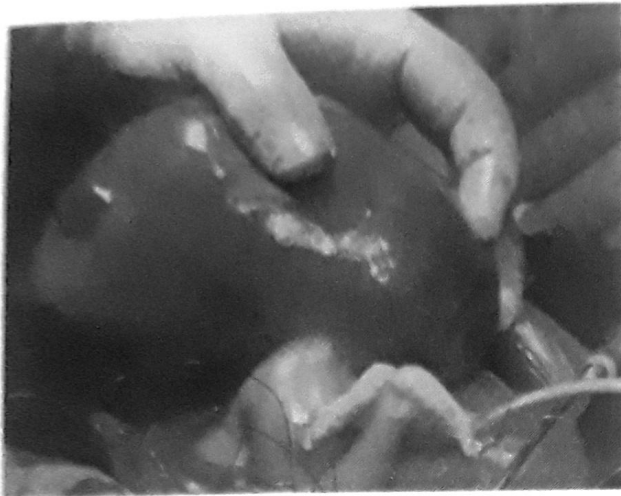
B

تصویر ۱۶-۲. جراحی میلو مننگوسل جنینی. A. با لبه‌های کنار زده شده برش لاپاروتومی و هیسترومی، پوست اطراف نقص برش زده شده است. سپس neural placode با دقت از غشاء آراکنوئید کنار زده می‌شود. B. سخت شامه به خطوط برگردانده می‌شود تا neural placode را بپوشاند و با استفاده از بخیه به هم نزدیک می‌شود. در بعضی از موارد به یک وصله یا Patch نیز نیاز است (نشان داده نشده است). برش پوستی جنین متعاقباً دوخته می‌شود. هیستروتومی و لاپاراتومی سپس بسته می‌شود.

کودکان دارای توانایی جابجایی مستقل، کودکانی که در زمان جنینی تحت جراحی قرار گرفته بودند، قادر به جابجایی مستقل نبوده، و تقریباً ۳۰ درصد نیز قادر به هیچ‌گونه جابجایی نبودند. جراحی پیش از تولد، سبب بهبود نرخ مرگ و میر جنینی یا نوزادی یا بهبود شاخص تکامل روانی Bayley در سن ۳۰ ماهگی نمی‌شود؛ و همان‌طور که در جدول ۳-۱۶ نشان داده شده است، جراحی سبب خطر کم اما قابل توجه دکولمان جفت و ادم ریوی مادر می‌شود. علاوه بر این، در نیمی از موارد، وضع حمل در هفته ۳۴ یا قبل از آن رخ داد که سبب افزایش قابل توجه خطر ابتلا به سندرم زجر تنفسی شد (Adzick, ۲۰۱۱). امروزه، تنها داده‌های مراقبتی طولانی مدت برای کودکانی که قبل از کارآزمایی MOMS تحت ترمیم میلو مننگوسل جنینی قرار می‌گیرند، در دسترس است. در پیگیری متوسط ۱۰ ساله، این کودکان میزان بالاتری از مشکلات رفتاری و عوارض عملکردی اجرایی را در

داشتند از کارآزمایی کنار گذاشته شدند.

کارآزمایی MOMS نشان داد که نتایج در گروهی که پیش از تولد جراحی کرده‌اند بهتر است (جدول ۳-۱۶ را ببینید). نیرخولرانی که تحت جراحی پیش از تولد قرار گرفته بودند دو برابر شانس بیشتری برای راه رفتن مستقل در ۳۰ ماهگی داشتند. فتق مغز خلفی در آنها به طرز چشمگیری کمتر بود و احتمال نیاز به قرار دادن شانت بطنی - صفاقی در سن ۱ سالگی در آنها نصف گروه مقابل بود. یکی از نتایج اولیه این کارآزمایی به دست آمدن یک امتیاز مرکب است که از شاخص تکامل روانی Bayley و همچنین از تفاوت بین سطح عملکردی و آناتومیک صایه در ۳۰ ماهگی مشتق می‌شود. این نتیجه نیز در گروهی که جراحی پیش از تولد داشته‌اند، به‌طور چشمگیری بهتر بود. با این وصف، در زمان مشاوره دادن به والدین آینده، در نظر گرفتن این نتایج ضروری است. برای مثال، علی‌رغم افزایش



تصویر ۳-۱۶. تصویری از جراحی باز جنین جهت رزکسیون تراتوم خاجی - دنبالچه‌ای. به دنبال لاپاروتومی و هیستروتومی بخش دم (caudal) جنین در میدان دید جراح قرار گرفته است. تومور توسط دست جراح نگه داشته شده است.

با تشخیص پیش از تولد SCT، میزان مرگ و میر حوالی زایمان، بیش از ۴۰ درصد بود (Hedrich، ۲۰۰۴؛ Shue، ۲۰۱۳). عواملی که پیش آگهی را ضعیف می‌کنند شامل جزء توپر که محتوی بیشتر از ۵۰ درصد توده تومورال بوده و نسبت حجم تومور به وزن جنین (حجم تومور به وزن تقریبی جنین تقسیم می‌شود) بیشتر از ۱۲ درصد قبل از هفته ۲۴ بارداری است (۲۰۱۵، ASkinkuotu). اگر جنین دچار هیدروپس باشد یا پلاستومگالی رخ دهد، نرخ مرگ به ۱۰۰ درصد می‌رسد (۲۰۱۳، Vrecenak). این گروه که در بیمارستان کودکان فیلادلفیا فعالیت می‌کنند، توصیه کرده‌اند که جراحی باز جنین به منظور درمان SCT تنها در مواردی که تومور کاملاً خارجی باشد (تیپ I)، و در مواردی که برون‌ده بالای قلب و هیدروپس اولیه در سه‌ماهه دوم رخ داده باشند، انجام شود (۲۰۱۳، Vrecenak). با برش رحم (هیستروتومی)، محتویات خارجی تراتوم بریده شده و خارج می‌شود. استخوان دنبالچه‌ای و هر نوع تومور عمقی، در جای خود باقی مانده و پس از تولد خارج می‌شوند. از آنجا که خارج کردن بخشی از تومور، جلوی استفاده تومور از گردش خون را می‌گیرد، وضعیت فیزیولوژیک جنین ممکن است به حالت

مقایسه با جمعیت نرمال داشتند (Danzer، ۲۰۱۶).

از زمان انتشار نتایج کارآزمایی MOMS، میزان جراحی میلومننگوسل جنینی افزایش پیدا کرده است. گسترش سریع مراکز ارائه دهنده جراحی میلومننگوسل جنینی، نگرانی‌هایی درباره اهمیت آموزش و تجربه مستمر، پیروی از معیارهای کارآزمایی MOMS، و نیاز به بایگانی برای اطمینان از دستیابی موارد آینده به موفقیتی مشابه کارآزمایی MOMS برانگیخته است (Cohen، ۲۰۱۴؛ Vrecenak، ۲۰۱۳).

توده‌های سینه‌ای

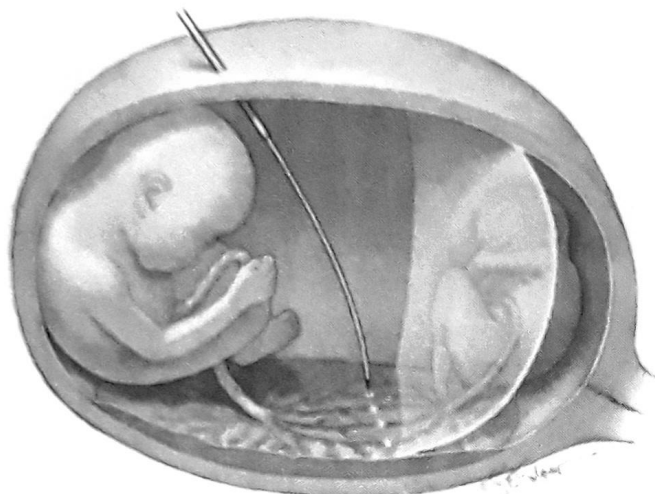
در گذشته، اگر جنین دارای یک سکستراسیون ریوی خارج لوبی بزرگ یا مالفورماسیون آدنوماتوئید کیستی بدون وجود کیست غالب، به هیدروپس مبتلا می‌شد، تنها درمان ممکن (به جز وضع حمل پره‌ترم)، جراحی باز جنین همراه با لوبکتومی بود. بیشتر توده‌های قفسه سینه کوچک بوده و پیش‌آگهی خوبی دارند، همچنین، توده‌های بزرگ‌تر نیز معمولاً با یک دوره آزمایشی کورتیکواستروئید درمان می‌شوند؛ و جراحی باز جنین برای موارد بیش از هفته ۳۲ بارداری که جنین در حال ابتلا به هیدروپس است کنار گذاشته می‌شود. در موارد خاص میزان بقا پس از لوبکتومی باز حدوداً ۶۰ درصد است (۲۰۱۳، Vrecenak). استفاده از جراحی خارجی رحمی حین زایمان، در درمان توده‌های ریوی جنین در اواخر همین فصل شرح داده شده است.

تراتوم خاجی - دنبالچه‌ای^۱

شیوع این تومور سلول‌های زایا، در حدود ۱ مورد از هر ۲۸۰۰۰ تولد است (Derikx، ۲۰۰۶؛ Swamy، ۲۰۰۸). تراتوم خاجی-دنبالچه‌ای (SCT) یک توده توپر و/یا کیستی است که از قسمت قدامی استخوان خاجی منشأ می‌گیرد (تصویر ۳-۱۶). تصویربرداری MRI جنینی ممکن است در ارزیابی محتویات داخلی تومورها مفید باشد. این توده ممکن است به سرعت رشد کند؛ و معمولاً به سمت پایین و بیرون گسترش می‌یابد (تصویر ۱۸-۱۰). هیدرامنیوس شایع است و هیدروپس ممکن است در اثر نارسایی قلبی با برون‌ده بالا به وجود آید؛ نارسایی قلبی با برون‌ده بالا می‌تواند نتیجه وجود عروق زیاد در تومور، یا در اثر خونریزی درون تومور و انمی ناشی از آن باشد. سندرم آینه^۲ (به وجود آمدن پرماکلامپسی در مادر به همراه هیدروپس جنین)، ممکن است در همچنین شرایطی پدید آید (فصل ۱۵).

1. Sacrococcygeal teratoma

2. Mirror syndrom



■ جراحی فتوسکوپیک

مثل جراحی‌های باز جنینی جراحی‌های فتوسکوپیک معمولاً در مراکز بسیار پیشرفته انجام می‌شوند و بسیاری از آنها نیز اهداف تحقیقاتی دارند. در این جراحی‌ها برای عبور از جدار شکم مادر، جدار رحم و پرده‌ها، از اندوسکوپ‌هایی تنها با قطر ۱ تا ۲mm استفاده می‌شود. ابزارهایی مانند لیزر از طریق کانولایی که قطری ۳ تا ۵ میلی‌متری داشته و اطراف اندوسکوپ را فرا گرفته، وارد می‌شوند. خطرات ناشی از جراحی‌های فتوسکوپیک، در مقایسه با جراحی‌های باز جنین کمتر است، اما این روش‌ها نیز ممکن است خطرناک باشند، به خصوص اگر برای دسترسی به جنین نیاز با انجام لاپاروتومی باشد (Golombeck, ۲۰۰۶). برخی از وضعیت‌هایی که با فتوسکوپ درمان می‌شوند در جدول ۲-۱۶ فهرست شده‌اند.

سندرم انتقال خون قل به قل

اندیکاسیون‌ها و روش. همان‌طور که در فصل ۴۵ شرح داده شده است، تخریب آناستوموزهای جفتی به کمک لیزر فتوسکوپیک به درمان ارجح برای بسیاری از موارد شدید سندرم انتقال خون قل به قل (TTTS) تبدیل شده است. این اقدام معمولاً برای دوقلوهای تک کوریونی دو آمیونی که دچار TTTS مرحله II تا IV هستند، بین هفته‌های ۱۶ تا ۲۶ بارداری صورت می‌گیرد. سطوح ذکر شده که به سیستم سطح‌بندی Quintero تعلق دارند در فصل ۴۵ شرح داده شده‌اند (Quintero, ۱۹۹۹؛ جامعه طب مادر و جنین، ۲۰۱۳). برای مشاهده عروقی که در استوای بین کوتیلدون‌های جفتی تغذیه‌کننده دو جنین قرار دارند، و فوتوکوآگولاسیون آناستوموزهای وریدی-شریانی که از این صفحه استوایی عبور می‌کنند، از فتوسکوپ استفاده می‌شود (تصویر ۴-۱۶).

در کارآزمایی تصادفی TTTS که در سال ۲۰۰۷ توسط Crombleholme و همکارانش در ایالات متحده انجام گرفت، از متودولوژی زیر استفاده شد. ابتدا به منظور قرار دادن فتوسکوپ ۳/۲ میلی‌متری با هدایت سونوگرافی، برش کوچکی در پوست داده می‌شود. این فتوسکوپ درگاه‌های مجزایی برای لنزها، لیزر، و انفوزیون سریع سالین در مواقع نیاز دارد. اخیراً از فتوسکوپ‌هایی با قطر ۱/۲ میلی‌متر استفاده می‌شود.

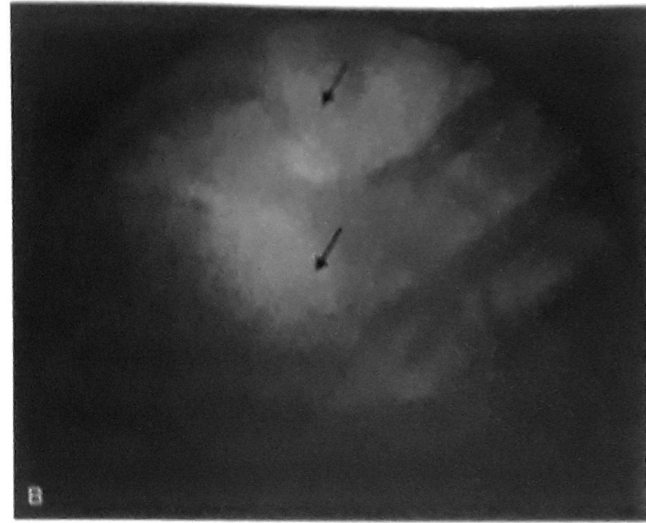
تصویر ۴-۱۶. فوتوکوآگولاسیون انتخابی لیزر برای درمان سندرم انتقال خون قل به قل. فتوسکوپ در داخل کیسه قل گیرنده و بالای خط استوایی عروقی بین محل قرارگیری دو بندناف بر روی جفت قرار داده می‌شود. آناستوموزهای شریانی وریدی در طول مسطح جفتی با استفاده از لیزر به صورت منفرد فوتوکوآگوله می‌شوند.

(Chalouhi, ۲۰۱۱). سپس صفحه کوریونی جفت ۳ بار نقشه‌برداری می‌شود؛ نخست برای شناسایی تمام آناستوموزهای موجود در استوای عروقی^۱، سپس برای مشخص کردن و ثبت کردن محل هر یک از عروق اتصالی، و در آخر برای تأیید اینکه پس از فوتوکوآگولاسیون هیچ یک از عروق اتصالی فراموش نشده یا ریکانالیزه نشده باشد. عروق با استفاده از لیزری دارای دیودی با قطر ۶۰۰µm فوتوکوآگوله می‌شوند یا از یک لیزر Nd:YAG ۴۰۰^۲ میکرومتری نیز ممکن است استفاده شود (تصویر ۴-۱۶). این جراحی معمولاً تحت شرایط بی‌حسی اپیدورال و یا موضعی انجام می‌شود. در پایان جراحی، با کشیدن مایع آمیون اندازه یگانه عمیق‌ترین پاکه آمیون را به کمتر از ۵cm کاهش داده و به درون حفره آمنیوتیک آنتی‌بیوتیک تزریق می‌شود.

با فوتوکوآگولاسیون انتخابی لیزر، آناستوموزهای بین دوقلوها در طول خط استوای عروقی به صورت جداگانه و منفرد کوآگوله می‌شود (Ville, ۱۹۹۵). متأسفانه، آناستوموزهای باقیمانده در

1. Vascular equator

2. Neodymium: yttrium - aluminum - garnet



تصویر ۵-۱۶. درمان سندرم انتقال خون قل به قل (TTTS) با استفاده از لیزر. تصویر فتوسکوپی از سطح جنینی جفت. A. آناسوموزهای عروقی (پیکان‌ها) پیش از تخریب با لیزر نشان داده شده‌اند. B. محل تخریب به صورت نواحی یکنواخت سفید-زرد دیده می‌شود (پیکان‌ها).

در دوره نوزادی لکومالاسی دور بطنی کیستیک^۱ و سطح III و IV خونریزی درون بطنی دیده می‌شود (Lopriore, ۲۰۰۶). عوارض مرتبط با این جراحی عبارت‌اند از: پارگی پره‌ترم و زودرس پرده‌های جنینی در ۲۵ درصد از موارد، دکولمان جفت در ۸ درصد، پارگی عروقی در ۳ درصد، سندرم نوار آمنیوتیک ناشی از پارگی پرده‌ها توسط لیزر در ۳ درصد، و توالی آنمی پلی‌سیتمی دوقلوها (TAPS) در ۱۶ درصد از موارد با فوتوکواگولاسیون و ۳ درصد با تغییر Solomon (Habli, ۲۰۰۹; Robyr, ۲۰۰۶; Slaghekke, ۲۰۱۴b) و در نهایت، وضع حمل ۸۵ درصد از موارد TTTS درمان شده با لیزر، پیش از هفته ۳۴ خواهد بود.

فتق دیافراگمی مادرزادی

میزان شیوع فتق دیافراگمی مادرزادی (CDH) در حدود ۱ مورد از هر ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد است، و به طور کلی ۵۰ تا ۶۰ درصد از آنها زنده می‌مانند (فصل ۱۰). ۴۰ درصد از آنها به ناهنجاری‌های دیگری نیز مبتلا هستند و میزان بقایشان به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در مواردی که فقط به CDH مبتلا هستند، مهم‌ترین علل مرگ، هیپوپلازی ریوی و هیپرتنشن ریوی است.

حداکثر یک سوم موارد باقی مانده و می‌تواند منجر به عود TTTS و یا گسترش توالی پلی سیتمی آنمی دوقلویی (TAPS) شود. TAPS یک انتقال خون جنینی - جنینی است که به علت تفاوت زیاد در غلظت هموگلوبین بین یک جفت دوقلوی منوکوریون ایجاد می‌شود. برای رفع این عوارض، روش Solomon ابداع شد. در این روش، بعد از فوتوکواگولاسیون انتخابی، لیزر برای کواگوله کردن تمام عروق استوایی از یک لبه جفت تا لبه دیگر استفاده می‌شود (Slaghekke, ۲۰۱۴a). روش Solomon نسبت بارداری‌های مبتلا به TTTS عودکننده و TAPS را در چندین کارآزمایی کاهش داده است. مطالعات جفت با تزریق حاجب نیز کاهش قابل ملاحظه در تعداد آناسوموزهای باقیمانده را تأیید می‌کند (Slaghekke, ۲۰۱۴b; Ruano, ۲۰۱۳).

عوارض انتظارات خانواده‌ها در خصوص موفقیت جراحی و بروز عوارض احتمالی باید منطقی باشد. در صورتی که موارد شدید TTTS درمان نشوند، نرخ مرگ و میر ۷۰ تا ۱۰۰ درصد است. انتظار می‌رود پس از انجام لیزر درمانی، میزان مرگ و میر در حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد، و خطر به وجود آمدن معلولیت نورولوژیک در دراز مدت ۵ تا ۲۰ درصد باشد (جامعه طب مادر و جنین، ۲۰۱۳). در ۱۰ درصد از مواردی که با لیزر درمان شده‌اند،

تخمین حجم بافت ریوی هم در سمتی که فتق دیافراگمی رخ داده و هم در سمت مقابلش استفاده می‌شود، که ممکن است با مقادیر مرجع برای آن سن بارداری مقایسه شود. Mayer و همکارانش (۲۰۱۱) ۱۹ مطالعه که در آنها در بیش از ۶۰۰ بارداری، CHD منفرد به کمک MRI جنینی ارزیابی شده بود، را متاآنالیز کردند. عواملی که بر بقا در دوره نوزادی تأثیر چشمگیری داشتند، عبارت بودند از: سمت چپ یا راست بودن فتق، حجم کلی ریه جنین، نسبت حجم مشاهده شده به حجم ریوی مورد انتظار، و محل قرارگیری کبد جنین.

از MRI جنینی برای تعیین حجم فتق کبدی نیز می‌توان استفاده کرد (تصویر ۵۷-۱۰). دو دلیل برای تعیین حجم کبد وجود دارد. اولین دلیل این است که احتمالاً فتق کبد قوی‌ترین عامل در پیش‌بینی سرانجام جنین‌های مبتلا به CHD منفرد است. دومین دلیل این است که احتمالاً پیش‌بینی بر اساس حجم کبد قابل اعتماد تر است، چرا که ریه ذاتاً نسبت به کبد خاصیت تراکم‌پذیری بیشتری دارد. در گزارش‌های مقدماتی، مشاهده شده است که تعیین درجه فتق کبد به کمک MR، با نرخ بقای پس از تولد مرتبط است و حتی ممکن است نسبت به حجم ریه قدرت پیش‌گویی بیشتری از مقادیر سونوگرافیک داشته باشد (Ruano, ۲۰۱۴; Bebbington, ۲۰۱۴).

انسداد نای. در تلاش‌های اولیه برای درمان موارد شدید فتق دیافراگمی، بر روی جنین جراحی باز صورت می‌گرفت. متأسفانه بازگرداندن کبد به درون شکم منجر به پیچ‌خوردگی ورید نافی و در نتیجه مرگ جنین می‌شد (Harrison, ۱۹۹۳).

دانستن این موضوع که ریه جنین به طور طبیعی مایع تولید می‌کند و اینکه جنین‌های مبتلا به انسداد مجاری هوایی فوقانی دچار هیپرپلازی ریه می‌شوند مبنای تکنیک انسداد نای را تشکیل داد عقیده این بود که «تا زمانی که نای رشد می‌کند آن را مسدود کن» (Hedrick, ۱۹۹۴). در ابتدا، نای به کمک یک گیره خارجی بسته می‌شد (Harrison, ۱۹۹۳). در حال حاضر، از طریق آندوسکوپی یک بالون قابل جدا شدن از جنس سیلیکون درون نای قرار داده می‌شود (تصویر ۶-۱۶). روش بالون [اصطلاحاً انسداد نای جنین به کمک آندوسکوپی (FETO)] با استفاده از غلافی ۳mm و فتوسکوپ کوچکی به اندازه ۱mm

مهم‌ترین عامل خطر ساز، فتق کبد است که تقریباً در نیمی از موارد دیده شده و سبب کاهش ۳۰ درصدی شانس بقا می‌شود (Mollauer, ۲۰۱۰; Oluyomi-obi, ۲۰۱۷).

به دلیل خطراتی که مداخله از طریق جراحی متوجه مادر و جنین می‌کند، تلاش‌ها بر شناسایی جنین‌هایی تمرکز یافته‌اند، که در صورت به تأخیر افتادن درمان تا پس از تولد، کمترین شانس زنده ماندن را دارند. معمولاً جنین‌های مبتلا به سایر ناهنجاری‌ها و همچنین جنین‌های فاقد فتق کبد برای جراحی جنینی انتخاب نمی‌شوند. بهبود مراقبت‌های نوزادی برای شیرخواران مبتلا به CHD نیز مانع دیگری برای تشخیص این گونه جنین‌ها است. این مراقبت‌ها عبارت‌اند از: هیپرکاپنی انتخابی، «تهویه ملایم» به منظور ممانعت از باروتروما، و انجام جراحی با تأخیر.

نسبت ریه به سر^۱. این نسبت که با سونوگرافی به دست می‌آید، برای بهبود پیش‌بینی بقای جنین‌هایی است که ابتلای آنها به CHD پیش از هفته ۲۵ تشخیص داده می‌شود (Metkus, ۱۹۹۶). نسبت ریه به سر (LHR)، از طریق اندازه‌گیری مساحت ریه در سطح نمای چهار حفره‌ای قلب (تصویر ۲۳-۱۰) و تقسیم آن بر اندازه محیط سر به دست می‌آید. پژوهشگران دریافته‌اند که اگر LHR بیش از ۱/۳۵ باشد، میزان بقا ۱۰۰ درصد و اگر کمتر از ۰/۶ باشد صفر خواهد بود. مقدار LHR در تقریباً سه چهارم بارداری‌ها بین ۰/۶ و ۱/۳۵ بود و از آنجایی که نرخ کلی بقا در حدود ۶۰ درصد است، پیش‌بینی میزان بقا در این گروه بزرگ دشوار بود (Metkus, ۱۹۹۶).

تا سال ۲۰۱۷، کارآزمایی‌های تحت انجام، LHR آستانه ۷۰ < یا LHR مشاهده شده تا قابل انتظار^۲ کمتر از ۲۵ درصد را برای نتایج مطالعات انتخاب کرده‌اند. LHR مشاهده شده به وسیله سونوگرافی جنین سالم به دست می‌آید در حالی که LHR مورد انتظار، مقدار مرجع ثابتی از جنین‌های طبیعی است (۲۰۰۵, Peralta). در یک متاآنالیز اخیر، نسبت شانس برای بقاء با LHR کمتر از ۷/۱۰ تنها ۰/۱۴ بود (Oluyomi-Obi, ۲۰۱۷). به‌طور مشابه، با LHR مشاهده شده تا قابل انتظار کمتر از ۲۵ درصد، میزان بقا از ۱۳ تا ۲۰ درصد متفاوت بود. در عوض، LHR مشاهده شده تا قابل انتظار بیشتر از ۳۵ درصد با میزان بقا از ۶۵ تا ۸۸ درصد مرتبط بود.

تصویربرداری با تشدید مغناطیسی. از این روش برای

1. Lung - to - head - ratio

2. Observed - to - expected

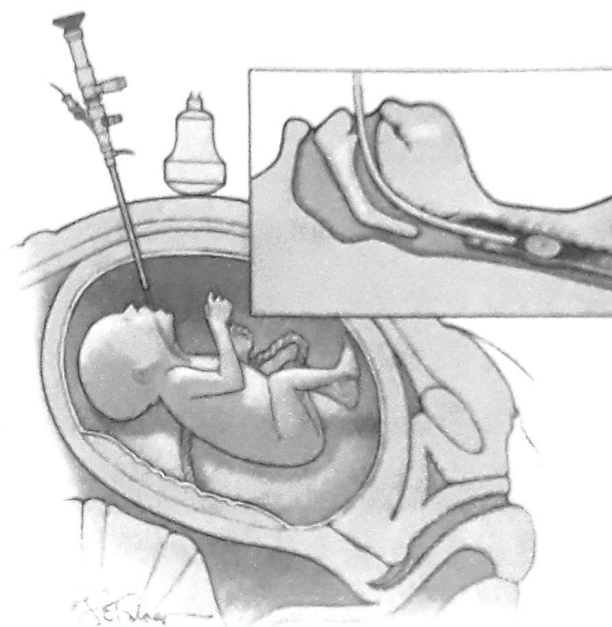
احتمال زنده ماندن بیشتری داشتند (Al-Maary, ۲۰۱۶). در حال حاضر، FETO در ایالات متحده تنها در کارآزمایی‌های تحقیقاتی موجود است.

ترمیم میلو مننگوسل به روش اندوسکوپي
بعد از انتشار یافته‌های MOMS، تلاش‌های تحقیقاتی بر این موضوع متمرکز شدند که آیا عوارض مادری مرتبط با ترمیم میلو مننگوسل به روش باز در صورتی که پروسه از طریق اندوسکوپ انجام شود کاهش پیدا می‌کند یا خیر. Araujo Junior و همکارانش (۲۰۱۶) مطالعه مروری را هدایت کردند که ۴۵۶ مورد جراحی باز و ۸۴ مورد جراحی اندوسکوپي را بررسی می‌کرد. جراحی اندوسکوپيک معمولاً با قرار دادن ابزارهایی از طریق دیواره شکمی مادر و سپس دیواره رحمی و دمیدن نسبی گاز و دی‌اکسید کربن بداخل رحم انجام می‌شود. میزان جدا شدگی میومتر مادری یا تضعیف آن بدنال اندوسکوپي تنها یک درصد بود که در مقایسه با روش جراحی باز که ۲۶ درصد بود بسیار کمتر بود. اما، اندوسکوپي با افزایش قابل ملاحظه در میزان زایمان پره‌ترم قبل از هفته ۳۴ (۸۰ در مقابل ۴۵ درصد) و مرگ و میر حوالی تولد (۱۴ در مقابل ۵ درصد) همراه بود.

Belfort و همکاران (۲۰۱۷) اخیراً نتایج را در ۲۲ بارداری مبتلا به میلو مننگوسل جنینی با استفاده از روشی که دیواره شکم مادر باز شده بود، رحم خارج شده و سپس عمل با استفاده از اندوسکوپ و دمیدن دی‌اکسید کربن گرم شده انجام شده بود را توضیح دادند. در مقابل، با گزارشات زودتر اندوسکوپي، بیشتر بارداری‌های درمان شده در زمان ترم وضع حمل کردند و مرگ و میر حوالی زایمان نداشتند. به‌علاوه، نسبت شیرخوارانی که قبل از یک سالگی به درمان‌های هیدروسفالی نیاز پیدا کرده‌اند تقریباً ۴۰ درصد بود که مشابه میزان جنین‌ها در جراحی باز در کارآزمایی MOMS بوده است (Belfort, ۲۰۱۷; Adzick, ۲۰۱۱). تلاش‌های تحقیقاتی در این زمینه بی‌شک ادامه دارد.

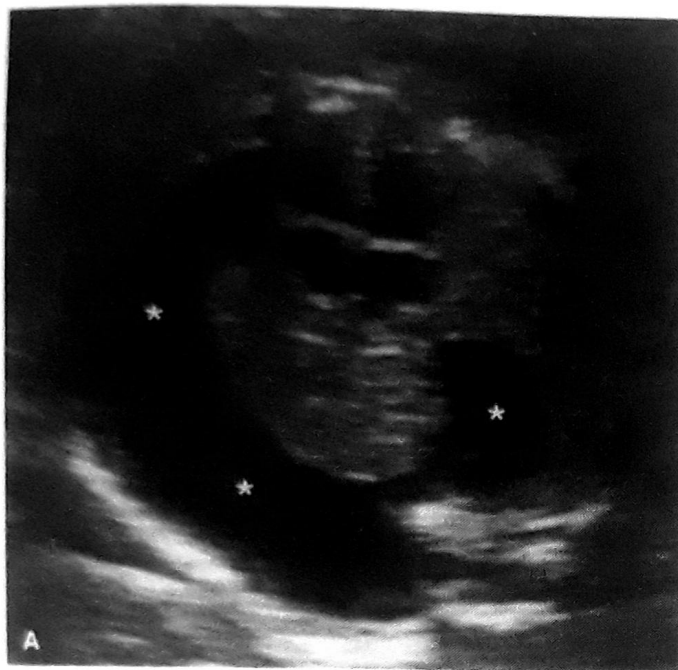
■ جراحی از طریق پوست

جهت فراهم شدن امکان درمان با شانت، کاترهای آنژیوپلاستی و سوزن‌های جراحی با امواج رادیویی، می‌توان از هدایت سونوگرافی استفاده نمود. با این روش‌ها، ابزار مورد نظر با عبور از دیواره شکم مادر، دیواره رحم، و پرده‌ها به حفره آمنیون و جنین می‌رسند. خطرات عبارتند از: عفونت مادر، زایمان پره‌ترم،



تصویر ۱۶-۶. انسداد نای جنین به کمک فتوسکوپي (FETO). اندوسکوپ وارد اوروفارنکس جنین شده و در طول نای پائین می‌رود. کادر: بالون پر از هوا می‌شود تا نای را مسدود کند و سپس اندوسکوپ خارج می‌شود.

انجام می‌شود (Ruano, ۲۰۱۲; Deprest, ۲۰۱۱). پروسه معمولاً بین هفته ۲۷ و ۳۰ بارداری انجام می‌شود. هدف، برداشتن بالون تقریباً در ۳۴ هفتگی به روش فوتوسکوپي مجدد و یا سوراخ کردن تحت هدایت اولتراسوند می‌باشد (۲۰۱۷, Jiménez). اگر این روش‌ها موفق نبودند، بالون در هنگام زایمان به روش درمان خارج رحمی حین زایمان (EXIT) خارج می‌شود. یک کارآزمایی تصادفی برای ارزیابی تکنیک انسداد نای جنین به کمک اندوسکوپي (FETO) در جنین‌های مبتلا به CDH، فتق کبد، و LHR کمتر از ۱/۴ انجام شد (Harrison, ۲۰۰۳). نرخ بقای ۹۰ روزه در هر دو گروه به طور غیر منتظره‌ای بالا و در حدود ۷۵ درصد بود. پس از انجام این مطالعه، رغبت برای انجام این تکنیک خصوصاً در خارج از ایالات متحده ادامه داشت. با قرار دادن نسبت ریه به سر ۱/۰ و کمتر از آن به عنوان حد آستانه برای انجام FETO، نرخ بقای پس از تولد بسیار بالاتری گزارش شده است. این نرخ از کمتر از ۲۵ درصد در صورت درمان پس از تولد، به حدود ۵۰ درصد در صورت انجام FETO بهبود یافته است (Ruano, ۲۰۰۹; Jani, ۲۰۱۲). در متآنالیز اخیر که بر روی ۵ کارآزمایی انجام شد و ۲۱۱ بارداری را بررسی کرد، انهایی که با FETO درمان شده بودند، ۱۳ برابر



تصویر ۷-۱۶. قرار دادن شانت تورا کو-آمنیونیک. A. یک تراوش جنبی بزرگ در سمت راست جنین (ستاره ها) و آسیت در هفته ۱۸ بارداری تشخیص داده شد. تراوشات تخلیه شدند، اما بار دیگر به سرعت تجمع کردند. این مایع کهربایی رنگ حاوی ۹۵ درصد لنفوسیت بود که نشانه کیلوتوراکس است. B. یک شانت double-pigtail (پیکان) تحت هدایت سونوگرافی فراصوت وارد شد؛ بعد از کار گذاشتن شانت، افوزیون و آسیت برطرف شدند.

می‌شود. اگر در شمارش سلول‌های مایع جنب، در غیاب عفونت، لنفوسیت‌ها بیش از ۸۰ درصد باشند، تشخیص کیلوتوراکس قطعی می‌شود. اگر بار دیگر مایع تجمع کند، ممکن است یک تروکار و کانولا از میان دیواره قفسه سینه عبور داده شده و با کار گذاشتن یک شانت double-pigtail تراوشات تخلیه شود. اگر تراوش در سمت راست باشد، شانت در یک سوم تحتانی قفسه سینه قرار داده می‌شود تا حداکثر اتساع ریه ممکن باشد. اگر تراوش در سمت چپ باشد، شانت در امتداد خط آگزیلاری فوقانی قرار داده می‌شود تا امکان بازگشت قلب به جایگاه طبیعی خود وجود داشته باشد (Mann, ۲۰۱۰). نرخ بقا به صورت کلی ۷۰ درصد و در جنین‌های مبتلا به هیدروپس ۵۰ درصد گزارش شده است (Mann, ۲۰۱۰; Yinon, ۲۰۱۰). جابجایی شانت به درون حفره آمنیون نادر نیست. اگر شانت در جایش باقی بماند، جهت جلوگیری از پنوموتوراکس باید بلافاصله پس از وضع حمل، کلامپ شود.

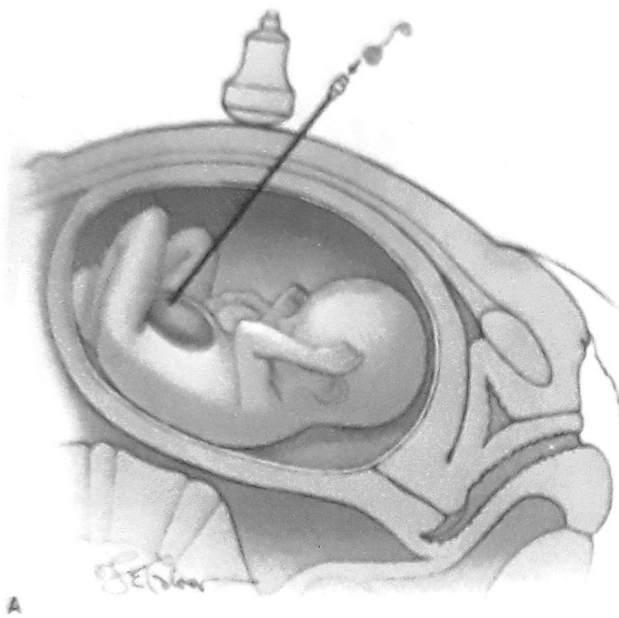
پارده شدن زودرس پرده‌ها و آسیب جنین و از دست رفتن جنین.

شانت‌های قفسه سینه

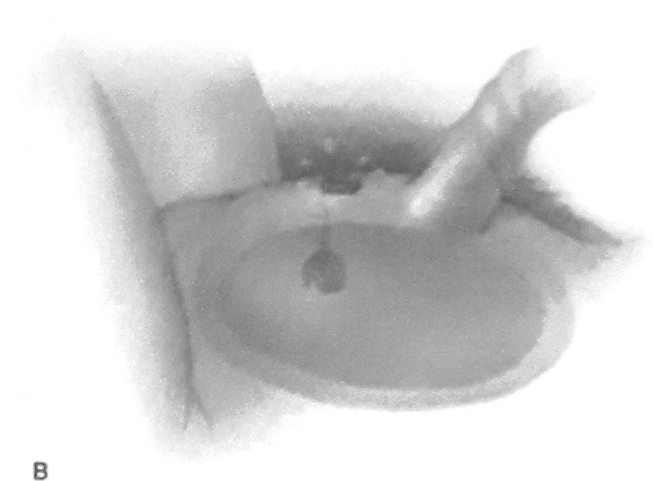
ممکن است برای درناژ مایع جنب، یک شانت از حفره جنب جنین به درون حفره آمنیون قرار داده شود (تصویر ۷-۱۶). تراوش زیاد ممکن است سبب شیفت‌مדיاستن و در نتیجه هیپوپلازی ریه یا نارسایی قلبی و هیدروپس شود. شایع‌ترین علت تراوش اولیه، کیلوتوراکس^۱ (ناشی از انسداد لنفاوی) است. تراوش جنبی همچنین می‌تواند به دلیل عفونت ویروسی مادرزادی یا آنوپلوئیدی باشد؛ یا ممکن است با مالفورماسیون‌هایی نظیر سکستراسیون خارج لویی^۲ ریه مرتبط باشد. Yinon و همکارانش (۲۰۱۰) در ۵ درصد از موارد آنوپلوئید و در ۱۰ درصد موارد ناهنجاری‌های دیگر را گزارش کرده‌اند.

به‌طور معمول، نخست تراوشات با استفاده از یک سوزن شماره ۲۲ تحت هدایت سونوگرافی تخلیه می‌شود. آزمایش برای بررسی آنوپلوئیدی و عفونت و همچنین شمارش سلول‌ها انجام

1. Chylothorax
2. extralobar pulmonary sequestration



B



تصویر ۸-۱۶. قرار دادن شانت وزیکوآمنیونیک. A. بعد از انجام آمنیوآنفوزیون، تروکار تحت هدایت سونوگرافی در مثانه منسع جنین قرار داده می‌شود. کاتتر pigtail به داخل تروکار رانده می‌شود. B. شانت دوپل pigtail به داخل تروکار قرار داده می‌شود و تروکار خارج می‌شود. انتهای دیستال شانت در داخل مثانه جنین پیچ خورده می‌شود و انتهای پروگزیمال آن به داخل حفره آمنیون تخلیه می‌شود.

جدول ۴-۱۶. مقادیر آنالیت‌های ادرار در جنین‌های مبتلا به انسداد خروجی مثانه

آنالیت	پیش‌آگهی خوب	پیش‌آگهی بد
سدیم	<90mmol/L	>100mmol/L
کلر	<80mmol/L	>90mmol/L
کلسیم	<7mg/dL	>8mg/dL
اسمولالیت	<180mmol/L	>200mmol/L
β_2 میکرو-گلوبولین	<6mg/L	>10mg/L
پروتئین تام	<20mg/dL	>40mg/dL

تقسیم‌بندی پیش‌آگهی به خوب و بد بر پایه مقادیر به دست آمده از وزیکوسنتز پیاپی بین هفته‌های ۱۸ تا ۲۲ بارداری و با استفاده از آخرین نمونه بدست آمده انجام می‌شود.

از شانت برای تخلیه کیست غالب در جنین‌های مبتلا به مالفورماسیون آدنوماتوئید کیستیک مادرزادی ماکروکیستیک نیز استفاده می‌شود. خوشبختانه، به ندرت کیست‌ها آن قدر بزرگ هستند که موجب خطر هیدروپس یا هیوپلازی ریوی شوند. کار گذاشتن شانت ممکن است میزان بقا را در فقدان هیدروپس در ۹۰ درصد موارد و در صورت وجود هیدروپس در بیش از ۷۵ درصد موارد بهبود بخشد (۲۰۱۷، Litwinska).

شانت‌های ادراری

از شانت‌های مثانه‌ای-آمنیونی در جنین‌های مبتلا به انسداد شدید خروجی مثانه استفاده می‌شود؛ این جنین‌ها در صورت عدم کارگذاری شانت پیش‌آگهی بسیار بدی دارند (تصویر ۸-۱۶). انسداد قسمت‌های دیستال مجرای ادراری بیشتر در جنین‌های مذکر دیده می‌شود و شایع‌ترین علت آن وجود درجه‌ی خلفی میزراه و در پی آن آتروزی میزراه و سندرم پرون بلی است که سندرم ایگل بارت نیز نامیده می‌شود. یافته‌های سونوگرافیک

پس از کاهش فشار مثانه جلوگیری شود. از یک کاتتر double-pigtail استفاده می‌شود به طوری که انتهای دیستال آن در مثانه جنین و انتهای پروکسیمال آن درون حفره آمنیوتیک قرار گیرد.

عوارض عبارت‌اند از: خروج شانت از مثانه نوزاد در ۴۰ درصد از موارد، آسیب ادراری در حدود ۲۰ درصد از موارد، و پدید آمدن گاستروشیزی در ۱۰ درصد موارد (Freedman, ۲۰۰۰; Mann, ۲۰۱۰). وضع حمل پره‌ترم شایع است و میزان بقا از ۵۰ تا ۹۰ درصد متغیر است (Biard, ۲۰۰۵; Walsh, ۲۰۱۱). یک سوم از کودکانی که زنده می‌مانند، نیازمند دیالیز یا پیوند کلیه هستند، و تقریباً نیمی از آنها مشکلات تنفسی دارند (Biard, ۲۰۰۵). در یک کارآزمایی تصادفی، قرار دادن شانت وزیکو آمنیوتیک با درمان محافظت‌کارانه در ۳۱ مورد مقایسه شد (Morris, ۲۰۱۳). آنهایی که شانت دریافت کردند، میزان بقا بیشتری داشتند. اما، تنها دو کودک در ۲ سالگی عملکرد کلیوی طبیعی داشتند.

اقدام به برداشت توسط امواج رادیویی (RFA)

در این روش جهت منعقد نمودن و خشک کردن، از جریان‌های متناوب با فرکانس بالا استفاده می‌شود. اخیراً روش مذکور به روشی پرترفدار در درمان توالی TRAP^۲ یا قل فاقد قلب^۳ تبدیل شده است (فصل ۴۵). بدون درمان توالی TRAP، نرخ مرگ و میر در قل طبیعی یا پمپ کننده بیش از ۵۰ درصد است. از این روش برای پایان دادن به زندگی قل معیوب به صورت انتخابی در صورت وجود دیگر عوارض مرتبط با توفلوهای مونوگوریونی نیز استفاده می‌شود. (Bebbington, ۲۰۱۲).

این اقدام تحت هدایت سونوگرافی انجام می‌شود و یک سوزن RFA شماره ۱۷ یا ۱۹ وارد قاعده بند ناف و سپس شکم قل فاقد قلب می‌گردد. پس از آن که ۲cm از این ناحیه منعقد (کواگوله) گردید، جهت تأیید این که دیگر جریانی به سمت قل فاقد قلب وجود ندارد، سونوگرافی داپلر رنگی انجام می‌شود. بهبود چشمگیر میزان بقای قل طبیعی در توالی TRAP پس از انجام RFA توسط چندین مرکز گزارش شده است (Lee, ۲۰۰۷; Livingston, ۲۰۰۷). بر طبق گزارش شبکه درمان جنینی

عبارت‌اند از اتساع مثانه و ابتدای میزراه (علامت «سوراخ گربه»^۴) به همراه ضخیم شدن دیواره مثانه (شکل ۴۵-۱، صفحه ۳۱۰). وقوع الیگوهیدرامنیوس پیش از به نیمه رسیدن دوران حاملگی، منجر به هیپوپلازی ریه می‌شود. متأسفانه حتی اگر حجم مایع آمنیوتیک طبیعی باشد، عملکرد کلیوی پس از تولد نخواهد بود.

ارزیابی‌ها عبارت‌اند از: جستجوی دقیق برای یافتن ناهنجاری‌های همراه که در ۴۰ درصد از موارد وجود دارند، و برای یافتن آنوپلوئیدی که در ۵ تا ۸ درصد از موارد گزارش شده است (Hayden, ۱۹۸۸; Hobbins, ۱۹۸۴; Mann, ۲۰۱۰). نمونه ادرار جنین در وزیکوستنز می‌تواند برای مطالعات ژنتیکی استفاده شود. مثل سایر اختلالات ساختمانی جنین، آنالیز ریزآرایه کروموزومی توصیه می‌شود. از آنجا که مشاهده به دلیل فقدان مایع آمنیوتیک محدود می‌شود، مشاوره باید افزایش احتمال ناهنجاری‌های همراه را که در سونوگرافی دیده نشده است در نظر داشته باشد.

جنین‌های فاقد آنوپلوئیدی یا سایر ناهنجاری‌های شدید، که در سونوگرافی یافته‌ای دال بر پیش‌آگهی ضعیف (مثل کیست قشری کلیه) ندارند، نامزدهای بالقوه کارگذاری این نوع شانت‌اند. به طور کلی، درمان تنها در جنین‌های مذکور توصیه می‌شود، زیرا در جنین‌های مؤنث، نوع ناهنجاری معمولاً از مذکرها نیز شدیدتر است. برای تعیین الکترولیت و پروتئین ادرار، با فواصل تقریباً ۴۸ ساعت و تحت هدایت سونوگرافی، مثانه به صورت پیاپی تخلیه (vesicocentesis) می‌شود. ادرار جنین به صورت طبیعی به دلیل بازجذب توبولی سدیم و کلر هیپوتون است، در صورتی که ادرار ایزوتون به دلیل انسداد مطرح کننده آسیب توبولی کلیوی می‌باشد. ارزیابی متوالی اجازه طبقه‌بندی پیش‌آگهی کلیوی را به صورت خوب یا ضعیف داده و به انتخاب کاندیدا کمک می‌کند (جدول ۴-۱۶).

گذاشتن شانت امکان تخلیه ادرار از مثانه به درون حفره آمنیون را فراهم می‌کند. هدف از این کار، حفظ فعالیت کلیه و بهبود اولیگوهیدرامنیوس به منظور جلوگیری از هیپوپلازی ریه است. قبل از شانت، آمیونوفوزیون محلول رینگر لاکتات گرم معمولاً برای کمک به قرارگیری کاتتر انجام می‌شود.

آمیونوفوزیون همچنین به بررسی آناتومی جنین به کمک سونوگرافی، برای حصول اطمینان از نبود سایر ناهنجاری‌ها کمک می‌کند. یک تروکار و کانولای کوچک تحت هدایت سونوگرافی به درون مثانه جنین فرستاده می‌شود. شانت تا جایی که امکان داشته باشد، پایین کار گذاشته می‌شود تا از جابجایی آن

1. Keyhole sign

2. Radiofrequency ablation procedure

3. Two reversed arterial perfusion sequence

4. Acardiac twin

آمریکای شمالی (NAFTNet) RFA در ۹۸ بارداری دچار سندرم TRAP در هفته ۲۰ انجام شد. میانه سن حاملگی در زمان وضع حمل ۳۷ هفته، و نرخ بقای نوزادی ۸۰ درصد بود. اصلی‌ترین عوارض عبارت بودند از پاره شدن زودرس پرده‌ها و تولد پره‌نرم (۱۲ درصد پیش از هفته ۲۶ به دنیا آمدند) (Lee, ۲۰۱۳).

به‌طور کلی RFA، زمانی در توالی TRAP، توصیه می‌شود که حجم جنین بدون قلب زیاد باشد. در گزارش NAFTNet که در بالا به آن اشاره شد، میانه نسبت اندازه قل بدون قلب به قل پمپ کننده، ۹۰ درصد بود (Lee, ۲۰۱۳). با توجه به خطرات این جراحی، اگر نسبت وزن قل بدون قلب کمتر از ۵۰ درصد قل پمپ کننده تخمین زده شده باشد، اداره بارداری همراه با مراقبت فراوان از جنین توصیه می‌شود (Jelin, ۲۰۱۰). نهایتاً، دوقلوهای فاقد قلب با احتمال بیشتری دچار عوارض بارداری منوآمیوتیک می‌شوند. در مطالعه اخیر، بقاء قلب‌های پمپ کننده به دنبال RFA، در بارداری‌های دی آمنیون منوکوریون ۸۸ درصد بود ولی در بارداری‌های منوآمیون تنها به ۶۷ درصد می‌رسید (Sugibayashi, ۲۰۱۶).

کاترگذاری در قلب جنین

برخی از ضایعات قلبی جنین، ممکن است در طول بارداری بدتر شده، گزینه‌های ترمیم پس از تولد را پیچیده‌تر یا حتی غیر ممکن سازند. تنگی شدید مجرای خروجی قلب، ممکن است منجر به آسیب پیشرونده قلب در رحم شود؛ اما مداخله ممکن است امکان رشد عضله را فراهم آورده و فعالیت بطن را حفظ کند (Walsh, ۲۰۱۱). جراحی‌های جنینی موجود عبارت‌اند از: والولوپلاستی آئورت در موارد شدید تنگی آئورت؛ سپتوستومی دهلیزی در مواردی از سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک که دیواره بین دهلیزی سالم است؛ و والولوپلاستی شریان ریوی در مورد آترزی شریان ریوی همراه با دیواره بین بطنی سالم.

از میان جراحی‌های ذکر شده، انجام والولوپلاستی آئورت جنین از بقیه شایع‌تر است که ۷۵ درصد موارد گزارش شده توسط ثبت اسناد بین‌المللی مداخله‌ای قلب جنین را تشکیل می‌دهد (Moon- Grady, ۲۰۱۵). این جراحی در برخی از موارد تنگی شدید آئورت که در آن بطن چپ طبیعی یا متسع است، پیشنهاد می‌شود. هدف از این جراحی، جلوگیری از هیپوپلازی قلب چپ و به وجود آوردن امکان ترمیم هر دو بطن پس از تولد است.

(McElhinney, ۲۰۱۰). با هدایت سونوگرافی، یک سوزن شمارۀ ۱۸ از طریق رحم و دیواره قفسه سینه جنین وارد بطن چپ می‌شود. گرچه این عمل به‌صورت ایده‌آل از طریق پوست انجام می‌شود (از طریق دیواره شکم مادر)، در صورتی که موقعیت جنین مناسب نباشد، لاپاروتومی ضرورت می‌یابد. نوک کاتول در جلوی دریچه تنگ آئورت قرار می‌گیرد. یک کاتتر بالون دار ۲/۵ تا ۴/۵ میلی‌متری به درون حلقه آئورت هدایت شده و چندین بار باد می‌شود. برادی‌کاردی جنین که نیازمند درمان باشد حدود یک سوم موارد را شامل می‌شود و هموپریکاردیوم نیازمند درناژ تقریباً ۲۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد (Moon- Grady, ۲۰۱۵).

از ۱۰۰ مورد در بیمارستان کودکان بوستون، ۸۵ کودک زنده ماندند، ۳۸ نفر از آنها گردش خون دو بطنی داشتند (۲۰۱۴)، (Freud). علیرغم این موفقیت‌ها، میزان مرگ و میر و خطر اختلال عصبی - تکاملی در کودکی مشابه موارد درمان شده با ترمیم پس از تولد است (Moon- Grady, ۲۰۱۵؛ Moon- Grady, ۲۰۱۷؛ Laraja).

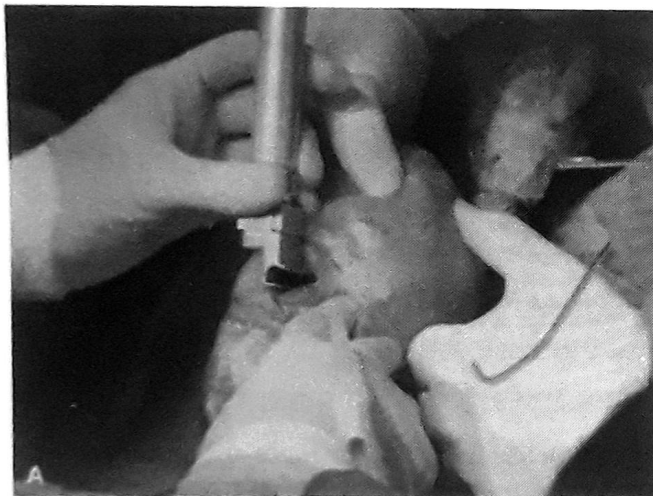
در برخی از موارد هیپوپلازی قلب چپ همراه با دیواره بین دهلیزی سالم یا به شدت محدودکننده، سپتوستومی دیواره بین دهلیزی جنین با استفاده از یک کاتتر بالون دار از طریق پوست پیشنهاد می‌شود. نرخ مرگ و میر پس از تولد این وضعیت در حدود ۸۰ درصد است (Glantz, ۲۰۰۷). در تلاش برای اطمینان از باز بودن، استنت دیواره دهلیزی نیز قرار داده می‌شود. از ۳۷ مورد سپتوستومی دهلیزی، میزان بقا در ترخیص بیمارستانی تقریباً ۵۰ درصد بود (Moon- Grady, ۲۰۱۵).

در موارد آترزی ریوی همراه با دیواره بین دهلیزی سالم، به منظور ممانعت از پدید آمدن سندرم قلب راست هیپوپلاستیک، در جنین والولوپلاستی شریان ریوی انجام می‌شود. تقریباً در دو سوم از موارد موفقیت گزارش شده است. با این حال، بهبود نتایج در مقایسه با روش استاندارد ترمیم پس از تولد، مشخص نیست (Arzi, ۲۰۱۱؛ McElhinney, ۲۰۱۰).

■ درمان خارج رحمی در حین زایمان (EXIT)

این روش به گونه‌ای طراحی شده است که امکان پرفوزیون جنین توسط گردش خون جفتی را پس از زایمان نسبی فراهم می‌آورد. به گونه‌ای که می‌توان پیش از زایمان کامل، درمان‌هایی را جهت نجات جنین انجام داد. این تکنیک نخستین بار به منظور فراهم

تصویر ۵-۱۶. اجرای جراحی خارج رحمی در حین زایمان (EXIT)
 از روی جامع پیش از عمل: سونوگرافی تخصصی، اکوکاردیوگرافی جنین، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، و در صورت امکان تعیین کروموسوم جنین.
 سر جن در رحم به کمک بیهوشی عمومی عمیق و توکولیز
 بهیپوگرافی جنین جراحی برای تأیید کناره‌های جفت و محل قرارگیری جنین و مشاهده عروق در ورودی رحم
 قرار دادن بخیه‌های نگهدارنده و در پی آن، استفاده از دستگاه منگنه رحم جهت کاهش خونریزی از ورودی رحم
 جدا کردن رحم طی جراحی، به کمک انفوزیون محلول فیزیولوژیک گرم به درون آمنیون، جهت جلوگیری از جدا شدن جفت
 در صورت لزوم، خارج کردن سر، گردن و بخش فوقانی تنه جنین از بدن مادر جهت برقراری دسترسی به جنین
 تزریق عضلانی و کورتیکوئید، فتانیل و آتروپین به جنین
 برقراری دسترسی به ورید جنین، پالس اکسی‌متر، و فراصوت نگاری قلب
 پس از جراحی، کاتترهای نافه قبل از کلامپ بند ناف کار گذاشته می‌شوند
 در صورت نیاز داروهای افزایش دهنده تون عضله رحمی تجویز می‌شود



تصویر ۹-۱۶. جراحی EXIT (EX-utero intrapartum treatment) برای ناهنجاری وریدی لنفاوی. A. در زمان خروج سر از
 ماد مادر. گردش خون جفتی حفظ شده و ظرف ۲۰ دقیقه توسط تیمی از متخصصین اطفال شامل یک جراح، متخصص بیهوشی، و
 متخصص گوش و حلق و بینی، یک راه هوایی ایجاد شد. **B.** در پی انتوباسیون کنترل شده، جنین برای وضع حمل و انتقال به بخش
 مراقب‌های ویژه نوزادی آماده شد.

پرستاری می‌باشد. مراحل جراحی در جدول ۵-۱۶ نشان داده شده است.

برخی از اندیکاسیون‌های انجام جراحی خارج رحمی در حین زایمان (EXIT)، در جدول ۲-۱۶ فهرست شده‌اند. این روش، روش انتخابی برای اداره ناهنجاری‌های وریدی لنفاوی بسیار بزرگ کردن (مانند آنچه در تصویر ۹-۱۶ نشان داده شده است)، در حین زایمان است. در بیمارستان کودکان فیلادلفیا،

جنین یک راه هوایی در جنین‌های دارای تومور درگیر کننده هیپوفیز و گردن ابداع شد (Catalano, ۱۹۹۲; Kelly, ۱۹۹۰; Langer, ۱۹۹۲). عمل EXIT زیر نظر یک تیم تخصصی انجام می‌شود که شامل متخصص زنان، متخصص قلب جنین - مادر، جراح اطفال، متخصص گوش، حلق و بینی اطفال، متخصص قلب اطفال، متخصص بیهوشی برای مادر و جنین و متخصص نوزادان و نیز کادر تخصصی و تعلیم دیده

زخم، و نیز زمان عمل بیشتری تقریباً ۳۰ دقیقه طولانی‌تر است همراه است (Noah, ۲۰۰۲).

منابع

- Abulnaja AZ, Fisher DA, Warsof SL, et al: Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6:368, 1995
- Adnick NS: Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 15(1):9, 2010
- Adnick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 20:483, 1985
- Adnick NS, Thom EA, Spong CY, et al: A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 364(11):993, 2011
- Agnew P, Ogilvy-Smart A, Lees C: Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:501, 2002
- Akinboye AC, Coleman A, Shue E, et al: Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a multiinstitutional review. *J Pediatr Surg* 50(5):771, 2015
- Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, et al: Fetal tracheal occlusion for severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia. A systematic review and meta-analysis of survival. *Ann Surg* 264(6):929, 2016
- Araujo Junior EA, Eggink AJ, van den Dobbelaert J, et al: Procedure-related complications of open vs endoscopic fetal surgery for treatment of spina bifida in an era of intrauterine myelomeningocele repair: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(2):151, 2016
- Arrt W, Tultzer G: Fetal surgery for cardiac lesions. *Prenat Diagn* 31(7):695, 2011
- Bebbington M, Victoria T, Danzer E, et al: Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43(6):670, 2014
- Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, et al: Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(3):319, 2012
- Bellotti MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, et al: Fetoscopic open neural tube defect repair. Development and refinement of a two-port carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol* 129(4):734, 2017
- Bland JM, Johnson MP, Carr MC, et al: Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 106:503, 2005
- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, et al: Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 7:396, 2011a
- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, et al: Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid* 21(1):75, 2011b
- Bings LH, Pippi Salle JL: Congenital adrenal hyperplasia: a critical reappraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. *Eur J Pediatr Surg* 19:203, 2009
- Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al: Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 282(19):1819, 1999
- Buysse JP, Clancy RM, Friedman DM: Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/fetal dyad at risk. *J Intern Med* 265(6):653, 2009
- Cao DL, Ohtsuka OO, Cassidy CI, et al: EXIT-to-resection for fetuses with large lung masses and persistent mediastinal compression near birth. *J Pediatr Surg* 48(1):138, 2013
- Catalano PJ, Urken ML, Alvarez M, et al: New approach to the management of airway obstruction in "high risk" neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:306, 1992
- Cavonius P, Molina F, Poggi S, et al: Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:769, 2008
- Cole AL, Couto J, Cummings JJ: Position statement on fetal myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol* 210(2):107, 2014
- Cope JA, Liang KL, Dermasio K, et al: The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol* 182:813, 2000
- Cremers J, van der Meulen J, van der Wal AC, et al: Cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 37(3):331, 2002
- Cunha RF, Lee M, Robertson D, et al: A management strategy for fetal intracranial-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23(12):1460, 2010

- 1 Congenital high airway obstruction sequence
- 2 Stomach bubble
- 3 EXIT - to - resection
- 4 extracorporeal membrane oxygenation

معیارهای EXIT با ناهنجاری وریدی لنفاوی گردنی شامل فشار، انحراف یا انسداد راه هوایی با توده و نیز درگیری کف دهان است (Laje, ۲۰۱۵). در مطالعه‌ای بر روی ۱۱۲ بارداری با ناهنجاری‌های وریدی لنفاوی گردنی جنینی تنها حدود ده درصد موارد این کرایتریها را داشتند. اندیکاسیون‌های با شیوع کمتر عبارت‌اند از: درمان توالی CHAOS^۱ و برخی از موارد میکروگنآسی شدید در جنین، که هر دو در فصل ۱۰ شرح داده شده‌اند (تصاویر ۲۰-۲۶ و ۱۰-۲۶). علاوه بر جنین‌هایی با اندازه فک کمتر از صدک پنجم، باید جنین‌های دارای شواهد غیر مستقیم مبنی بر وجود انسداد را نیز برای انجام EXIT در نظر گرفت؛ این شواهد عبارت‌اند از هیدرآمنیوس، عدم وجود حباب معده^۲، یا گلوپیتوز (Morris, ۲۰۰۹b). انتخاب مورد برای عمل EXIT معمولاً براساس یافته‌های تصویربرداری جنینی MR می‌باشد (فصل ۱۰).

از این جراحی همچنین می‌توان به عنوان پلی برای دیگر جراحی‌ها استفاده کرد. به عنوان مثال، در حین جراحی EXIT، بریدن توده‌های بزرگ قفسه سینه ممکن است از طریق توراکوتومی جنین بدون قطع جریان خون جفتی انجام شود. Cass و همکارانش (۲۰۱۳) در گزارشی از ۱۶ جنین مبتلا به CCAM با نسبت حجم بیشتر از ۱/۶ یا مبتلا به هیدروپس، که همگی دچار فشردگی مדיاستن بودند، اعلام داشتند که ۹ جنین که در آنها همزمان با EXIT جراحی برش توده^۳ نیز انجام شده بود، زنده ماندند. به همین ترتیب، Moldenhauer (۲۰۱۳) گزارش داد که از ۲۲ شیرخوار که جهت درمان توده ریه، تحت درمان با EXIT و برش توده قرار گرفته بودند، ۲۰ شیرخوار زنده ماندند. همچنین در جنین‌های مبتلا به فتق مادرزادی شدید دیافراگم، از جراحی EXIT به عنوان پلی به EXIT-to-ECMO^۴ استفاده می‌شود. با این حال، در این موارد بهبود مشخصی در میزان بقا دیده نشده است (Morris, ۲۰۰۹a; Stoffan, ۲۰۱۲; Shieh, ۲۰۱۷).

در مشاوره قبل از جراحی EXIT باید موارد ذیل توضیح داده شود: خطرات مرتبط با جراحی مثل خونریزی ناشی از پاره شدن جفت یا اتونی رحم؛ نیاز به انجام سزارین در بارداری‌های بعدی؛ افزایش خطر پاره شدن یا شکافته شدن رحم؛ احتمال نیاز به هیستریکتومی و مرگ جنین یا معلولیت دائمی نوزاد. در مقایسه با وضع حمل به روش سزارین، جراحی EXIT به زمان بیشتری نیاز دارد و با افزایش از دست دادن خون، بروز بالاتر عوارض

فصل ۱۷



@khu_medical ارزیابی جنین

در اغلب موارد، نتیجه منفی (طبیعی) تست به میزان زیادی اطمینان بخش است، زیرا به ندرت در طی ۱ هفته پس از کسب نتیجه طبیعی، جنین از بین می‌رود. در حقیقت اغلب تست‌های بیان شده در این فصل، دارای ارزش پیشگویی منفی (تست منفی واقعی) حدود ۹۹/۸ درصد یا بیشتر هستند. در مقابل، میزان تخمینی ارزش پیشگویی مثبت (تست مثبت واقعی) برای نتایج غیرطبیعی تست، بسیار کم و در حد ۱۰ تا ۴۰٪ است. مهم اینجاست که کاربرد وسیع «پایش جنینی پیش از زایمان» عمدتاً براساس شواهد غیرقطعی بنا شده، زیرا در این مورد هیچگونه کارآزمایی بالینی تصادفی و قطعی انجام نشده است (۲۰۱۶، ACOG).

حرکات جنینی

نفس جنین

تست استرس انقباضی

تست‌های بدون استرس

تست‌های تحریک صوتی

پرو فایل بیوفیزیکی

حجم مایع آمنیونی

سرعت سنجی داپلر

خلاصه‌ای از آزمون‌های قبل از تولد

حرکات جنینی

■ فیزیولوژی

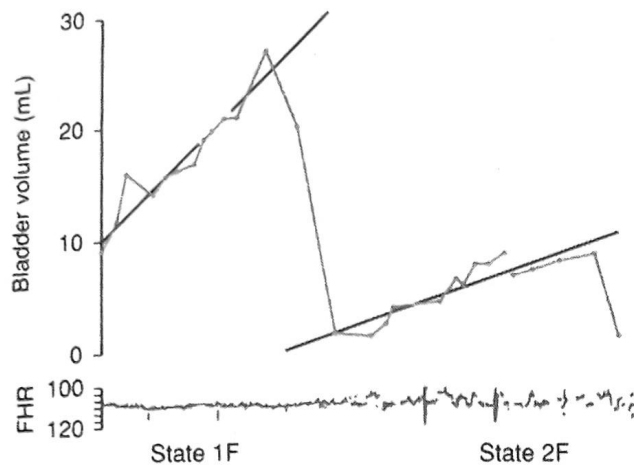
فعالیت تحریک‌نشده جنینی، از ۷ هفتگی شروع شده و تا پایان بارداری به تدریج کامل‌تر و هماهنگ‌تر می‌شود (Vindla، ۱۹۹۵، Sajapala، ۲۰۱۷). در حقیقت پس از هفته ۸ قاعدگی، حرکات جنینی هرگز به مدت بیش از ۱۳ دقیقه متوقف نمی‌شوند (DeVries، ۱۹۸۵). از هفته ۲۰ تا ۳۰ بارداری، حرکات عمومی جنین سازمان‌یافته می‌شوند و دوره‌های فعالیت - استراحت در جنین پدیدار می‌شوند (Sorokin، ۱۹۸۲). تکامل حرکات جنینی، تقریباً تا هفته ۳۶ تداوم می‌یابد؛ در این زمان، در اکثر جنین‌های طبیعی شرایط رفتاری تثبیت می‌شوند. Nijhuis و همکاران (۱۹۸۲) چهار حالت رفتاری را در جنین توصیف کردند که شامل موارد زیر می‌باشند:

- حالت ۱F: در این حالت که حالت خاموش (خواب آرام) نیز نام دارد، تعداد ضربان قلبی در جنین طیف نوسانی محدودی

میزان ضربان قلب جنین به شدت در حال تغییر است که به ما ابزاری نسبتاً قابل اعتماد برای قضاوت در مورد سلامت جنین می‌دهد. به عنوان یک قانون کلی، اگر ضربان قلب جنین به کمتر از ۱۰۰ و یا بیشتر از ۱۶۰ برسد، زندگی او در معرض خطر است.

J. Whitridge Williams (1903)

بیشتر از ۱۰۰ سال قبل، رویکرد ارزیابی جنین بسیار ابتدایی بود. از آن زمان و به‌خصوص از دهه ۱۹۷۰، روش‌های ارزیابی سلامت جنین به میزان قابل ملاحظه‌ای پیشرفت کرده است. تکنیک‌هایی که در حال حاضر جهت پیش‌بینی سلامت جنین مورد استفاده قرار می‌گیرند، بر فعالیت‌های بیوفیزیکی جنین شامل ضربان قلب، حرکات جنین و تنفس و تولید مایع آمنیونی تمرکز دارند. این یافته‌ها به مراقبت جنینی قبل از زایمان کمک می‌کنند تا از مرگ جنینی و دخالت‌های بی‌مورد (که از اهداف ACOG و آکادمی اطفال آمریکا (۲۰۱۷) است) اجتناب شود.



تصویر ۱۷-۱. سنجش حجم مثانه جنین همراه با نمودار تغییرات ضربان قلبی (FHR) در طی حالات رفتاری ۱F یا ۲F. در حالت ۱F، تعداد ضربانات قلبی طیف محدودی دارد که با خواب آرام مطابقت دارد. نوسان تعداد ضربانات قلبی پایه در حالت ۲F زیاد است و با خواب فعال مطابقت دارد.

زمان غیرفعال، ۷۵ دقیقه بوده است. حجم مایع آمنیونی، شاخص مهم دیگری برای بررسی فعالیت جنینی محسوب می‌شود. Sherer و همکاران (۱۹۹۶) در ۴۶۵ مورد بارداری، تعداد حرکات جنینی را در طی پروفایل بیوفیزیکی، با توجه به حجم مایع آمنیونی بررسی کردند. آنها دریافتند که کاهش حجم مایع آمنیونی، موجب کاهش فعالیت جنینی می‌شود و چنین بیان کردند که محدودیت فضای داخل رحمی، می‌تواند به طور فیزیکی حرکات جنین را محدود نماید.

Sadovsky و همکاران (۱۹۷۹b) حرکات جنینی را براساس احساس مادر و ثبت مستقل حرکات توسط حسگرهای پیزوالکتریک، به سه گروه طبقه‌بندی کردند. سه نوع حرکت جنینی به صورت «ضعیف، قوی و پرخشی» توصیف شدند و نقش نسبی آنها در کل حرکات هفتگی در سراسر نیمه دوم بارداری مشخص شد. با پیشرفت بارداری، حرکات ضعیف کاهش یافته و جای خود را به حرکاتی قوی‌تر می‌دهند که به مدت چند هفته بیشتر شده و سپس در زمان ترم کاهش می‌یابند. کاهش فعالیت در زمان ترم، احتمالاً ناشی از کاهش مایع آمنیونی و کاهش فضای داخل رحمی است. تصویر ۱۷-۲ وضعیت حرکات جنینی در نیمه دوم بارداری را، در ۱۲۷ بارداری با نتایج

دارد.

● **حالت ۲F:** این حالت شامل حرکات محسوس و مکرر بدنی، حرکات مداوم چشمی و نوسان‌های وسیع‌تری در تعداد ضربان قلبی می‌باشد. این مرحله، همتای مرحله حرکات سریع چشمی (REM) یا خواب فعال در نوزاد به شمار می‌رود.

● **حالت ۳F:** در این حالت، حرکات چشمی پیوسته، بدون حرکات بدن و بدون تسریع تعداد ضربانات قلبی روی می‌دهند. وجود این حالت اساساً مورد اختلاف نظر است (Pillai, ۱۹۹۰a).

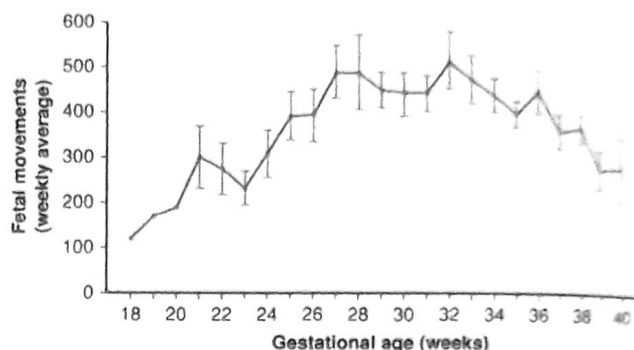
● **حالت ۴F:** در این حالت، حرکات بدنی شدید همراه با حرکات چشمی پیوسته و تسریع ضربانات قلبی روی می‌دهند. این مرحله، معادل مرحله بیداری در نوزاد محسوب می‌شود.

جنین‌ها بخش اعظم زمان درون رحم را در حالات ۱F و ۲F می‌گذرانند. مثلاً در هفته ۳۸، جنین ۷۵٪ از زمان خود را در حالات ۱F و ۲F می‌گذرانند. این حالات رفتاری، بویژه حالات ۱F و ۲F که با خواب آرام و خواب فعال مطابق هستند، جهت افزایش اطلاعات تخصصی در زمینه روند پیچیده رفتارهای جنینی به کار می‌روند. پژوهشگران میزان تولید ادرار جنینی را بررسی کردند. همانگونه که در تصویر ۱۷-۱ نشان داده شده، حجم مثانه در طی خواب آرام (حالت ۱F) افزایش می‌یابد. در حالت ۲F، تعداد پایه ضربانات قلبی جنین به نحوی محسوس افزایش یافته و حجم مثانه به طور قابل توجهی و در اثر ادرارکردن جنین و همچنین کاهش تولید ادرار، حجم مثانه کاهش می‌یابد. از این یافته‌ها می‌توان دریافت که جریان خون کلیوی در طی خواب فعال کاهش می‌یابد.

به نظر می‌رسد که یکی از شاخص‌های مهم در زمینه فعالیت جنینی، وجود چرخه‌های خواب - بیداری است؛ این چرخه‌ها از وضعیت خواب - بیداری مادر مستقل و جدا هستند. طول مدت چرخه خواب جنینی (sleep cyclicity)، از ۲۰ تا ۷۵ دقیقه متغیر است. Timor-Tritsch و همکاران (۱۹۷۸) گزارش کردند که میانگین زمان حالت غیرفعال یا آرام در جنین‌های ترم، حدود ۲۳ دقیقه است. Patrick و همکاران (۱۹۸۲)، حرکات واضح بدنی در جنین را به کمک سونوگرافی real-time در طی ۲۴ ساعت، در ۳۱ بارداری طبیعی بررسی کردند و دریافتند که طولانی‌ترین

شناسایی می‌شوند. اگرچه روش‌های مختلفی برای شمارش حرکات جنینی به کار می‌روند، ولی تعداد مطلوب حرکات و مدت زمان مطلوب برای شمارش آنها نامشخص است. مثلاً در یکی از روش‌ها، احساس ۱۰ حرکت در طی ۲ ساعت طبیعی تلقی می‌شود (Moore, ۱۹۸۹). گاه، زن باردار در سه ماهه سوم به علت احساس ذهنی کاهش حرکات جنینی مراجعه می‌کند. Harrington و همکاران (۱۹۹۸) گزارش کردند که ۷٪ از حدود ۶۸۰۰ زن، با شکایت از کاهش حرکات جنینی مراجعه نموده بودند. در صورتی که نتیجه سونوگرافی انجام‌شده جهت بررسی رشد جنینی و یا نتیجه سرعت‌سنجی داپلر غیرطبیعی بود، تست‌های پایش تعداد ضربان قلب جنینی انجام شده بودند. نتایج بارداری در زنانی که از کاهش حرکات جنینی شکایت داشتند، تفاوت چندانی با سایر زنان باردار نداشت. Scala و همکارانش (۲۰۱۵) گزارش کردند که ۶ درصد خانم‌های باردار در زمان ترم در ۳۶ هفته بارداری یا بیشتر کاهش حرکات جنین را گزارش کرده‌اند. زنانی که دو مورد یا بیشتر کاهش حرکات جنین را داشتند در معرض خطر بیشتری از نظر محدودیت رشد نوزادی و داپلر غیر طبیعی جریان خون شریان رحمی بوده‌اند. اما، میزان مرده‌زایی افزایش نداشت. اندازه‌گیری شاخص عملکرد میوکارد دقت را افزایش نداده است (Ho, ۲۰۱۷).

Grant و همکاران (۱۹۸۹) به طور غیرموازی احساس حرکت جنین توسط مادر و نتایج بارداری را بررسی کرده‌اند. بیش از ۶۸ هزار زن باردار، بین هفته‌های ۲۸ تا ۳۲ به طور تصادفی انتخاب شدند. زنانی که در گروه مطالعه حرکات جنینی قرار داشتند، توسط ماماها‌ی تعلیم‌دیده یاد گرفتند تا زمان لازم برای احساس ۱۰ حرکت در هر روز را ثبت کنند. مادران، برای این کار به زمان متوسط ۲/۷ ساعت در روز نیاز داشتند. گروه شاهد، هنگام ویزیت قبل از زایمان به طور غیررسمی در مورد حرکات جنین مورد پرسش قرار گرفتند. گزارش‌های دال بر کاهش حرکات جنین، توسط تست‌های سلامت جنین مورد ارزیابی قرار گرفتند. میزان مرگ و میر پیش از زایمان، در جنین‌های تک‌قلویی که از سایر جهات طبیعی بودند، در هر دو گروه برابر بود. به رغم شمارش حرکات جنینی، بسیاری از جنین‌های مرده تا زمان ارجاع مادر برای مراقبت‌های طبی از بین رفته بودند. مهم اینجاست که محققین دریافتند احساس فعالیت جنینی توسط مادر بی‌معنی نیست، بلکه احساس غیررسمی مادر از حرکات جنین، به اندازه شمارش و ثبت رسمی این حرکات صحیح و



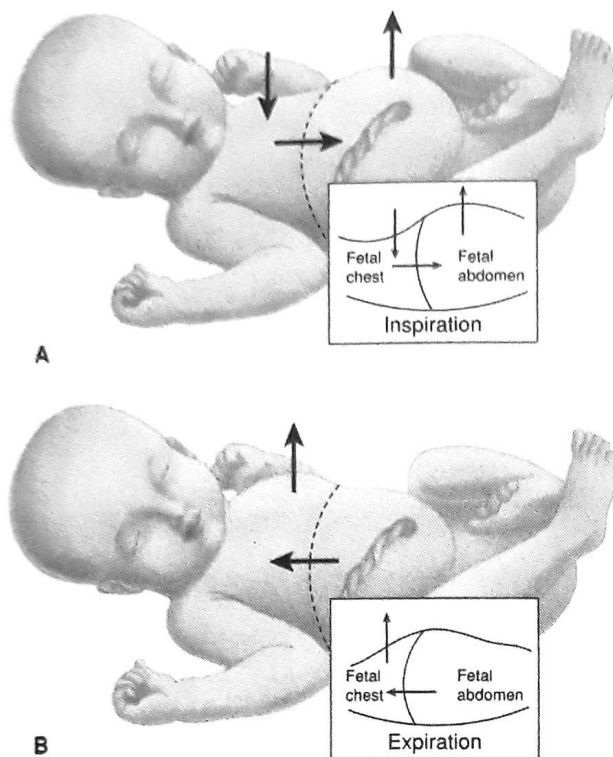
تصویر ۱۷-۲. میزان متوسط حرکات جنین، که در دوره‌های ۱۲ ساعته شمارش شده‌اند (میانگین \pm SEM).

طبیعی نشان می‌دهد. میانگین تعداد حرکات در هفته (که از روی دوره‌های ثبت ۱۲ ساعته در روز محاسبه شده‌اند) از حدود ۲۰۰ حرکت در هفته ۲۰، به حداکثر ۵۷۵ حرکت در هفته ۳۲ افزایش یافته و سپس در هفته ۴۰ به طور متوسط به ۲۸۲ حرکت کاهش یافته است. تعداد طبیعی حرکات جنین در هفته، براساس شمارش مادر بین ۵۰ تا ۹۵۰ حرکت است که با تغییرات وسیعی در طول روز همراه است؛ در بارداری‌های طبیعی، این حرکات ممکن است در هر دوره ۱۲ ساعته تنها ۴ تا ۱۰ مورد باشند.

■ کاربرد بالینی

کاهش فعالیت جنین می‌تواند پیام‌آور مرگ قریب‌الوقوع جنین باشد (Sadovsky, ۱۹۷۳). برای ارزیابی حرکات جنین روش‌های بالینی شامل کاربرد توکودینامومتر، مشاهده با سونوگرافی و احساس ذهنی مادر از حرکات می‌باشند.

اکثر محققین (ولی نه همه آنان) اشاره کردند که ارتباط محکمی بین احساس حرکات جنین توسط مادر و ثبت آنها با ابزارهای اندازه‌گیری وجود دارد. مثلاً Reyburn (۱۹۸۰) دریافت که مادر ۸۰٪ از تمامی حرکات را که در سونوگرافی مشاهده می‌شوند، احساس می‌کند. در مقابل، Johnson و همکاران (۱۹۹۲) گزارش کردند که پس از هفته ۳۶ بارداری، مادران تنها ۱۶٪ از حرکات بدنی جنینی را حس می‌کنند. حرکات جنینی طولانی‌تر از ۲۰ ثانیه، در مقایسه با حرکات کوتاه‌تر با دقت بیشتری توسط مادران



تصویر ۳-۱۷. حرکات متناقض قفسه سینه در طی تنفس جنینی. در حین دم (A)، قفسه سینه به طور متناقض دچار کولابس شده و شکم برآمده می‌شود، در حالی که در حین بازدم (B)، دیواره قفسه سینه متع می‌شود.

تنفسی جنین را از طریق بررسی مایع بینی به کمک آنالیز جریان رنگی داپلر و آنالیز داپلر طیفی (به عنوان شاخصی از عملکرد ریوی) بررسی کردند. آنها دریافتند که همزمان با افزایش حجم تنفسی در هفته‌های ۳۳ تا ۳۶ بارداری که با بلوغ ریوی جنین توأم هستند، تعداد تنفس جنینی کاهش می‌یابد.

محققان بسیاری حرکات تنفسی جنین را به کمک سونوگرافی بررسی کرده‌اند تا دریابند آیا پایش حرکات قفسه سینه برای ارزیابی سلامت جنین مفید است یا خیر. آنان دریافتند که علاوه بر هیپوکسی، چند متغیر دیگر نیز بر حرکات تنفسی جنین مؤثرند. این عوامل عبارتند از: زایمان (که در آن توقف تنفس، طبیعی محسوب می‌شود)، هیپوگلیسمی، محرک‌های صوتی، کشیدن سیگار، آمیوسنتز، زایمان پره‌ترم قریب‌الوقوع، سن بارداری و تعداد ضربان قلب جنین. از آنجایی که حرکات تنفسی جنین دوره‌ای هستند، ممکن

معتبر است.

Saastad و همکارانش (۲۰۱۱) در مطالعه انجام شده بر روی ۱۰۷۶ زن که آنها را به طور تصادفی در یکی از دو گروه از زیر قرار دادند: گروهی که از هفته ۲۸ بارداری، شمارش استاندارد حرکات جنین را انجام می‌دادند، و گروهی که هیچ‌گونه شمارشی انجام نمی‌دادند. در گروه شمارش حرکات جنین، شناسایی پیش از تولد جنین‌های دچار محدودیت رشد به میزان معنی‌داری بیشتر از گروه دیگر صورت گرفته بود. به علاوه، در گروه شمارش‌کننده، امتیازات آپگار دقیقه ۱ برابر یا کمتر از ۳ نیز به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود (۰/۴ درصد در مقایسه با ۲/۳ درصد). Warrander و همکارانش (۲۰۱۲) نیز نخستین مطالعه صورت گرفته بر روی پاتولوژی جفت در بارداری‌هایی که با عارضه کاهش حرکات جنین همراه بودند را انجام دادند. کاهش حرکات جنین، با انواع گوناگونی از اختلالات جفت و از جمله انفارکتوس جفت همراه بوده است.

تنفس جنین

بعد از چندین دهه تردید در مورد وجود یا عدم وجود روند طبیعی تنفس در جنین، Dawes و همکاران (۱۹۷۲) نشان دادند که در جنین گوسفند، مایع داخل نای به میزان اندکی به خارج و داخل حرکت می‌کند؛ این امر، نشان‌دهنده حرکات قفسه سینه در جنین است. این حرکات با توجه به ناپیوسته بودن، با حرکات پس از تولد متفاوت بودند. یکی دیگر از خصوصیات جالب تنفس در جنین، حرکات متناقض قفسه سینه بود، که در تصویر ۳-۱۷ مشاهده می‌کنید. در نوزادان یا بالغین، عکس این حالت روی می‌دهد. یکی از دلایل احتمالی این تناقض، سرفه جنین جهت بیرون‌راندن ذرات موجود در مایع آمنیون است. با اینکه اساس فیزیولوژیک رفلکس تنفس به درستی درک نشده است، ظاهراً این نحوه تبادل مایع آمنیونی جهت تکامل ریوی طبیعی الزامی است (فصل ۷). (دو نوع حرکت تنفسی توسط Dawes (۱۹۷۴) شناسایی شده‌اند. حرکت اول، نفس نفس زدن یا آه کشیدن (gasps or sighs) است که یک تا چهار بار در دقیقه روی می‌دهد. حرکت دوم، تنفس انفجاری و نامنظم (irregular bursts of breathing) است که به صورت ۲۴۰ سیکل در دقیقه انجام می‌شود. حرکات نوع دوم (حرکات سریع تنفسی) با REM ارتباط دارند. Badalian و همکاران (۱۹۹۳) روند طبیعی بلوغ

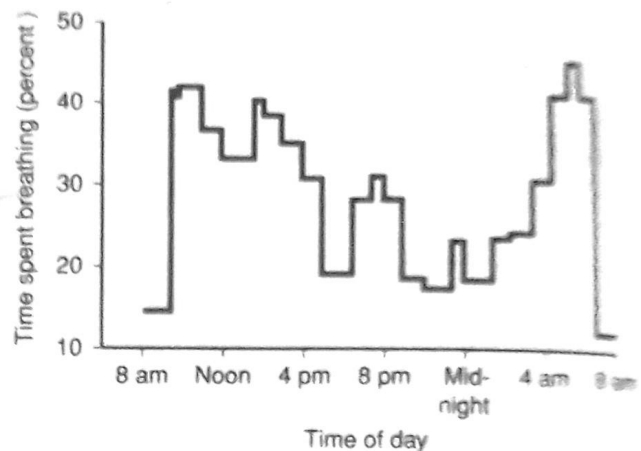
ضربان قلب به این منظور استفاده می‌شود. همانطور که بعداً خواهیم گفت، تنفس جنینی یکی از اجزای پروتابل بیوفیزیکی می‌باشد.

تست استرس انقباضی

انقباضات رحمی موجب افزایش فشار مایع آمنیونی می‌شوند و در نتیجه فشار میومتر از فشار لازم برای کلاپس عروقی که از میان عضلات رحم می‌گذرند، بیشتر می‌شود؛ در نهایت، جریان خون ورودی به فضای بین پرزی کاهش می‌یابد. دوره‌های کوتاهی از اختلال تبادل اکسیژن مشاهده می‌شوند و اگر پاتولوژی رحمی - جفتی وجود داشته باشد، ممکن است افت دیررس تعداد ضربانات قلبی روی دهد (فصل ۲۴). انقباضات رحمی همچنین می‌توانند با تحت فشار قراردادن بند ناف موجب الگوی افت متعیر شوند که این الگو نشانگر الیگوهایدرآمیوس است؛ الیگوهایدرآمیوس اغلب با نارسایی جفت همراه است.

Ray و همکاران (۱۹۷۲) این مفهوم عمومی را در ۶۶ مورد بارداری عارضه‌دار به کار گرفتند و تستی به نام تست مواجهه با اکسی‌توسین (oxytocin challenge test) ابداع کردند که بعدها تست استرس انقباضی (contraction stress test) نام گرفت. به کمک تزریق اکسی‌توسین داخل وریدی، انقباضات القاء می‌شدند و تعداد ضربانات قلبی جنین در پاسخ به این تزریق، ثبت می‌شد. افت دیررس یکنواخت و تکراری در تعداد ضربانات قلبی جنین، معیاری برای تست غیرطبیعی (مثبت) به شمار می‌رفت. این الگوها بیانگر امواج انقباضی رحم بودند و در زمان اوج انقباضات و یا پس از آنها، آغاز می‌شدند. این افت‌های دیررس، احتمالاً ناشی از نارسایی واحد جفتی - رحمی هستند. این تست‌ها معمولاً هر هفته انجام می‌شدند و محققین نتیجه گرفتند که تست استرس انقباضی طبیعی (منفی) نشانگر سلامت جنین است. از اشکالات این تست این است که انجام کامل آن ۹۰ دقیقه طول می‌کشد.

در این روش، تعداد ضربانات قلبی جنین و انقباضات رحمی، به طور همزمان توسط یک مانیتور خارجی ثبت می‌شوند. در صورتی که حداقل ۳ مورد انقباض خودجودی به مدت ۴۰ ثانیه یا بیشتر در عرض ۱۰ دقیقه مشاهده شود، نیازی به تحریک رحمی نیست (ACOG، ۲۰۱۶). اگر کمتر از ۳ مورد انقباض در عرض ۱۰ دقیقه مشاهده شوند، بایستی به کمک تزریق اکسی‌توسین و



تصویر ۱۷-۴. درصد زمان صرف‌شده برای تنفس در ۱۱ حین در هفته‌های ۳۸ تا ۳۹ بارداری، که بیانگر افزایش قابل توجه فعالیت تنفسی جنین پس از صرف صبحانه توسط مادر است. این فعالیت در طی روز کاهش یافته و در حوالی ساعات ۲۰ تا ۲۴ به حداقل می‌رسد. افزایش قابل توجه درصد زمان صرف‌شده برای تنفس، در ساعات ۴ تا ۷ صبح که مادر خواب است مشاهده می‌شود.

تست تفسیر سلامت جنین در زمان عدم تنفس، امری چالش‌برانگیز باشد. Patrick و همکاران (۱۹۸۰) جهت تعیین الگوی تنفسی جنین در ۱۰ هفته آخر بارداری، به کمک سونوگرافی جنین را در دوره‌های ۲۴ ساعته به طور پیوسته کنترل کردند. در ۵۱ مورد بارداری، جنین‌ها جمعاً به مدت ۱۲۲۴ ساعت کنترل شدند. تصویر ۱۷-۴، درصد زمان صرف‌شده برای تنفس را در حوالی ترم نشان می‌دهد. در این موارد تغییرات شبانه‌روزی به نحوی آشکار مشاهده می‌شوند، زیرا تنفس در هنگام شب به نحو محسوسی کاهش می‌یابد. علاوه بر آن، پس از صرف غذا توسط مادر فعالیت تنفسی تا حدی افزایش می‌یابد. در برخی جبین‌های طبیعی، میزان کلی فقدان تنفس حتی به مدت ۱۲۲ دقیقه نیز مشاهده شد و این امر نشان می‌دهد که برای ارزیابی جنین جهت تشخیص فقدان حرکات تنفسی، گاهی لازم است جنین به مدتی طولانی تحت‌نظر قرار گیرد.

از آنجایی که عوامل متعددی به طور طبیعی بر تنفس جنین مؤثرند نمی‌توان از پتانسیل فعالیت تنفسی جنین به عنوان شاخصی مهم برای ارزیابی سلامت وی استفاده کرد. در اغلب کاربردهای بالینی، از شاخص‌های بیوفیزیکی دیگری مانند تعداد

تست‌های بدون استرس (NST)

Freeman (۱۹۷۵) و Lee و همکاران (۱۹۷۵)، تست بدون استرس^۱ را معرفی کرده و «تسريع تعداد ضربانات قلبی جنين در پاسخ به حرکات جنینی» را علامتی از سلامت جنين دانستند. در اين روش، به کمک تکنیک داپلر همزمان با احساس حرکات جنینی از سوی مادر، تسريع تعداد ضربانات قلبی جنين مشخص می‌شود. در پایان دهه ۷۰ میلادی، این روش به رویکرد اصلی جهت بررسی سلامت جنینی بدل شده بود. انجام این تست بسیار ساده‌تر بود و از نتایج طبیعی آن، برای تفسیر نتایج مثبت کاذب به دست آمده در تست استرس انقباضی، استفاده می‌شد. به بیان ساده‌تر، تست بدون استرس در حقیقت نوعی ارزیابی وضعیت جنين محسوب می‌شود، در حالی که تست استرس انقباضی شامل بررسی عملکرد رحمی - جفتی است. تست بدون استرس، در حال حاضر پرمصرف‌ترین روش اولیه جهت ارزیابی سلامت جنين به شمار می‌رود و در مجموعه تست‌های پروفایل بیوفیزیکی نیز گنجانده شده است (به صفحات بعدی مراجعه کنید).

■ تسريع ضربان قلبی جنين

ضربان قلب جنینی به طور طبیعی در اثر عوامل اتونوم و پیام‌های سمپاتیک یا پاراسمپاتیکی که از مراکز ساقه مغز ارسال می‌شوند، افزایش یا کاهش می‌یابد. تغییرپذیری ضربه به ضربه (beat-to-beat variability) نیز توسط سیستم عصبی اتونوم کنترل می‌شود (Matsuura، همکاران، ۱۹۹۶). در نتیجه، ممکن است کاهش پاتولوژیک تسريع (acceleration) همراه با کاهش شدید تغییرپذیری ضربه به ضربه مشاهده شود (فصل ۲۴). با این حال، کاهش این واکنش‌ها بیش از همه در ارتباط با چرخه‌های خواب (قبلاً توصیف شد) روی می‌دهد؛ همچنین ممکن است ناشی از تضعیف مرکزی به علت مصرف دارو یا دخانیات توسط مادر باشد (Jansson، ۲۰۰۵).

تست بدون استرس، براساس این نظریه بنا نهاده شد که ضربانات قلبی در جنین‌های فاقد اسیدوز (اسیدوز ناشی از

جدول ۱۷-۱. معیارهای تفسیر تست استرس انقباضی
مثبت: فقدان افت دی‌پرس و یا افت متغیر قابل توجه مثبت وقوع افت دی‌پرس پس از ۵۰٪ یا بیش از ۵۰٪ از انقباضات (حتی در صورتی که فرکانس انقباض کمتر از ۳ مورد در ۱۰ دقیقه باشد).
مبهم - مشکوک: افت دی‌پرس متناوب و یا افت متغیر قابل توجه مبهم - تحریک مفرط: افت تعداد ضربانات قلبی جنین که در حضور انقباضات، بیش از یک بار در هر ۲ دقیقه روی می‌دهد و یا بیش از ۹۰ ثانیه طول می‌کشد.
غیر رضایت‌بخش: کمتر از ۳ انقباض در ۱۰ دقیقه، و یا به دست‌آمدن یک منحنی غیر قابل تفسیر

یا تحریک نوک پستان، انقباضات رحمی را القاء نمود. اگر از اکسی‌توسین استفاده می‌شود، انفوزیون رقیق داخل وریدی با سرعت ۰/۵ میلی‌واحد در دقیقه شروع شده و هر ۲۰ دقیقه دو برابر می‌شود تا الگوی انقباضی رضایت‌بخشی به دست آید (Freeman، ۱۹۷۵). نتایج تست استرس انقباضی، براساس معیارهای نشان داده شده در جدول ۱۷-۱ تفسیر می‌شوند.

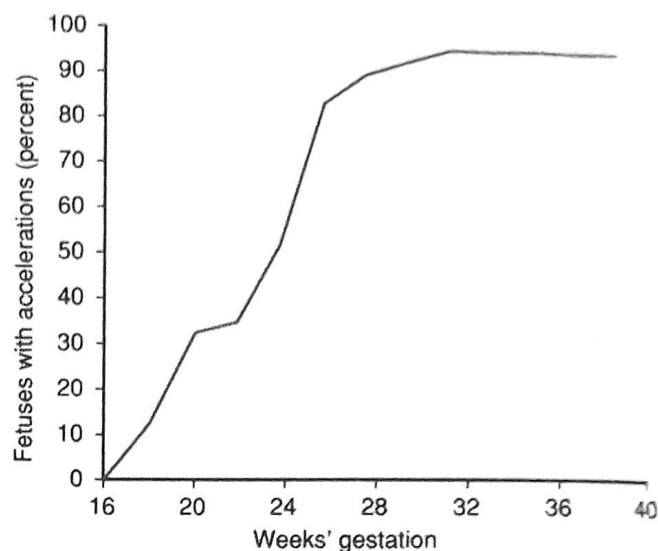
تحریک نوک پستان جهت القای انقباضات رحمی، در تست استرس انقباضی معمولاً موفقیت‌آمیز است (Haddleston، ۱۹۸۴). یک روش از زنان خواسته می‌شود نوک پستان یک طرف را به مدت ۲ دقیقه و یا تا زمان شروع انقباض، از روی لباس مالش دهند. همچنین به آنان آموخته می‌شود که اگر در اثر اولین تحریک پستانی سه انقباض در طی ۱۰ دقیقه ایجاد نشد، بعد از ۵ دقیقه مجدداً مالش را آغاز کند. اگر این اقدام موفقیت‌آمیز نباشد، آن‌گاه می‌توان از اکسی‌توسین رقیق استفاده کرد. مزایای این روش، شامل کاهش هزینه و زمان لازم برای انجام تست هستند. برخی پژوهشگران تحریک شدید و غیرقابل پیش‌بینی رحمی و همچنین بروز دیسترس جنینی را در این روش گزارش کرده‌اند، ولی سایر محققین شواهدی به نفع زیانبار بودن فعالیت رحمی بیش از حد به دست نیاورده‌اند (Frager، ۱۹۸۷؛ Schellpfeffer، ۱۹۸۵).

سن بارداری تعریف شد (Macones, ۲۰۰۸). در جنین‌های ۳۲ هفته‌ای یا بیشتر، اوج تسریع، میزان ۱۵ ضربه یا بیشتر بالاتر از حد پایه است و تسریع حدود ۱۵ ثانیه و یا بیشتر (ولی زیر ۲ دقیقه) طول می‌کشد. پیش از هفته ۳۲ بارداری، تسریع به صورت ۱۰ ضربه یا بیشتر بالاتر از حد پایه، به مدت ۱۰ ثانیه و یا بیشتر تعریف می‌شود. Cousins و همکارانش (۲۰۱۲)، معیارهای توصیه شده مربوط به قبل از ۳۲ هفتگی کارگاه مذکور (یعنی ۱۰ ضربه در دقیقه به مدت ۱۰ ثانیه) را با معیارهای استاندارد (۱۵ ضربه در دقیقه به مدت ۱۵ ثانیه) و در جریان یک کارآزمایی تصادفی بر روی ۱۴۳ زن، مقایسه کردند. آنان هیچ تفاوتی را در نتایج پری‌ناتال مشاهده نکردند.

■ تست‌های بدون استرس طبیعی

نتایج طبیعی تست بدون استرس را می‌توان به شکل‌های مختلفی تعریف کرد. این تعاریف براساس تعداد، دامنه و مدت تسریع و همچنین مدت انجام تست با یکدیگر متفاوت هستند. در حال حاضر، تعریف پیشنهادی از سوی ACOG (۲۰۱۶) به شرح زیر است: دو تسریع یا بیشتر همراه با حداقل ۱۵ ضربه در دقیقه یا بیشتر، بالاتر از حد پایه که هر کدام ۱۵ ثانیه یا بیشتر طول می‌کشند و همگی طی ۲۰ دقیقه پس از شروع تست روی می‌دهند (تصویر ۱۷-۶). همچنین بیان شده بود که بایستی با یا بدون وجود حرکات جنینی، تسریع‌های روی داده را پذیرفت و پیش از نتیجه‌گیری در مورد ناکافی نبودن واکنش‌پذیری جنین، بایستی یک نوار ۴۰ دقیقه‌ای یا بیشتر (جهت محاسبه چرخه‌های خواب جنینی) گرفته شود. Miller و همکاران (۱۹۹۶b)، پیامدهای جنینی را در مواردی که به علت وجود تنها یک مورد تسریع، نتیجه تست «غیرواکنشی» اعلام شده بود، بررسی کردند. نتیجه این بود که برای پیش‌بینی سلامت جنین، وقوع یک تسریع نیز به اندازه دو تسریع معتبر است.

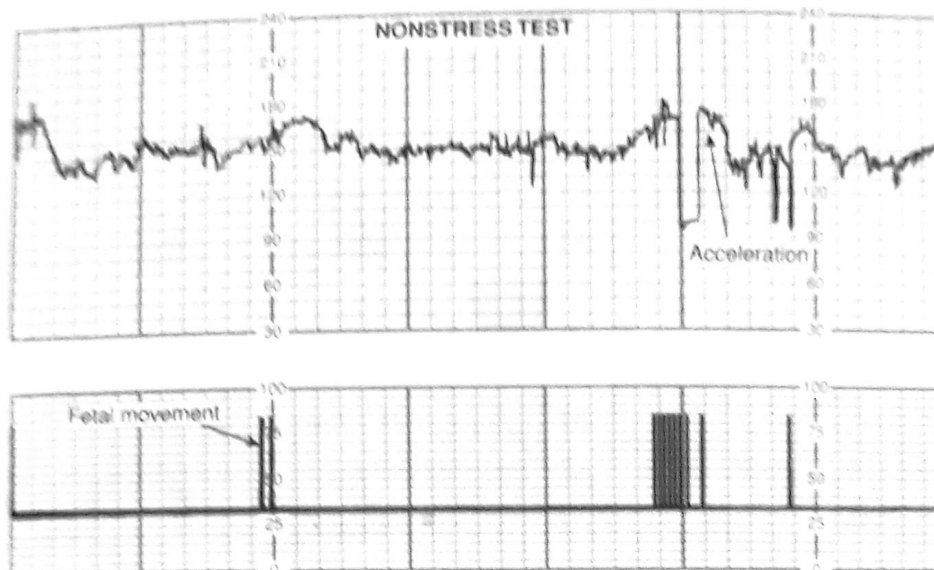
با وجود اینکه ظاهراً تعداد و دامنه طبیعی تسریع‌ها نشان‌دهنده وضعیت سلامتی جنین است، ولی عدم وجود آنها لزوماً به معنای در خطر بودن جنین نیست. در حقیقت، برخی محققین گزارش کرده‌اند که میزان نتایج مثبت کاذب در تست بدون استرس ۹۰ درصد یا بیشتر می‌باشد (Devoc, ۱۹۸۶). با در



تصویر ۱۷-۵. درصد جنین‌هایی که دارای حداقل یک مورد تسریع به میزان ۱۵ ضربه در دقیقه هستند، که ۱۵ ثانیه طول می‌کشد و در ارتباط با حرکت جنین روی می‌دهد.

هیپوکسی یا سرکوب نورولوژیک)، در پاسخ به حرکات جنینی به‌طور گذرا تسریع می‌شوند. در هنگام انجام تست، حرکات جنینی توسط مادر شناسایی شده و ثبت می‌گردند. با ایجاد هیپوکسی، از میزان این موارد تسریع ضربان قلب جنین کاسته می‌شود (Smith, ۱۹۸۸).

سن بارداری نیز بر تسریع و یا واکنش‌پذیری ضربانات قلبی جنین مؤثر است. Pillai و James (۱۹۹۰b)، نحوه تکامل الگوهای تسریع ضربان قلبی جنین را در طی بارداری طبیعی بررسی نمودند. با افزایش سن بارداری، درصد حرکات بدنی همراه با تسریع ضربان قلب، و همچنین دامنه این حرکات نیز افزایش یافته بودند (تصویر ۱۷-۵). Guinn و همکاران (۱۹۹۸) نتایج تست بدون استرس را در ۱۸۸ جنین طبیعی در فاصله هفته‌های ۲۵ تا ۲۸ بررسی کردند. تنها در ۷۰٪ از این جنین‌های طبیعی، تعداد ضربانات قلبی در حد ضروری ۱۵ ضربه در دقیقه و یا بیشتر تسریع شد. تسریع به میزان کمتر (یعنی ۱۰ ضربه در دقیقه) در ۹۰٪ از جنین‌های مورد بررسی مشاهده شد. در «کارگاه پایش جنینی» که توسط مؤسسه ملی سلامت کودک و تکامل انسان برگزار شد، الگوی تسریع طبیعی براساس



تصویر ۱۷-۶. تست بدون استرس واکنشی در نوار بالا، به افزایش تعداد ضربان قلبی جنین پس از حرکات وی، به میزان بیش از ۱۵ ضربه در دقیقه به مدت بیش از ۱۵ ثانیه توجه کنید. این امر در نوار پایین به صورت نشانه‌های عمودی به تصویر کشیده شده است.

Devoe و همکاران (۱۹۸۵) نیز به نحوی مشابه نتیجه گرفتند که اگر تست‌های بدون استرس به مدت ۹۰ دقیقه غیرواکنشی باشند، تقریباً در تمامی موارد (۹۳٪) نوعی پاتولوژی پری‌ناتال قابل توجه وجود دارد. Hammacher و همکاران (۱۹۶۸)، نوارهایی را گزارش کردند که به آنها نام «الگوی خاموش نوسانی» (silent oscillatory pattern) را داده بودند در این الگو، تعداد پایه ضربانات قلبی جنین در حد کمتر از ۵ ضربه در دقیقه در نوسان بود که این امر، احتمالاً نشان‌دهنده فقدان تسریع و نیز فقدان تغییرپذیری ضربه به ضربه می‌باشد. Visser و همکاران (۱۹۸۰)، «کاردیوتوکوگرام پایانی»^۱ را توصیف کردند که شامل اجزای زیر می‌باشد: ۱) نوسان پایه کمتر از ۵ ضربه در دقیقه؛ ۲) فقدان تسریع؛ و ۳) افت دیپرس^۲ همراه با انقباضات خودبخودی رحمی. نتایج فوق، شباهت زیادی به تجارب بدست‌آمده در بیمارستان پارکلند داشتند که در آنها در ۲۷ جنین فاقد تسریع در یک دوره ۸۰ دقیقه‌ای، همواره شواهدی از پاتولوژی رحمی - جفتی وجود داشت (Deveno, ۱۹۸۳). پاتولوژی رحمی - جفتی شامل موارد زیر بود: محدودیت رشد جنینی (۷۵٪)، الیگوهایدرامنیوس (۸۰٪)، اسیدمی جنینی (۴۰٪) مکنونیوم (۳۰٪) و انفارکتوس جفتی (۹۳٪).

نظرگرفتن اینکه یک جنین سالم ممکن است حتی تا ۷۵ دقیقه کاملاً بی‌حرکت بماند، Brown (۱۹۸۱) بیان کرده است که افزایش زمان انجام تست بدون استرس، می‌تواند ارزش پیشگویی مثبت را در موارد غیرطبیعی (غیرواکنشی) بالا ببرد. اگر تست تا زمان ۸۰ دقیقه «واکنشی» شود و یا در صورتی که تست به مدت ۱۲۰ دقیقه «غیرواکنشی» بماند، نشانگر بیماری شدید جنینی است.

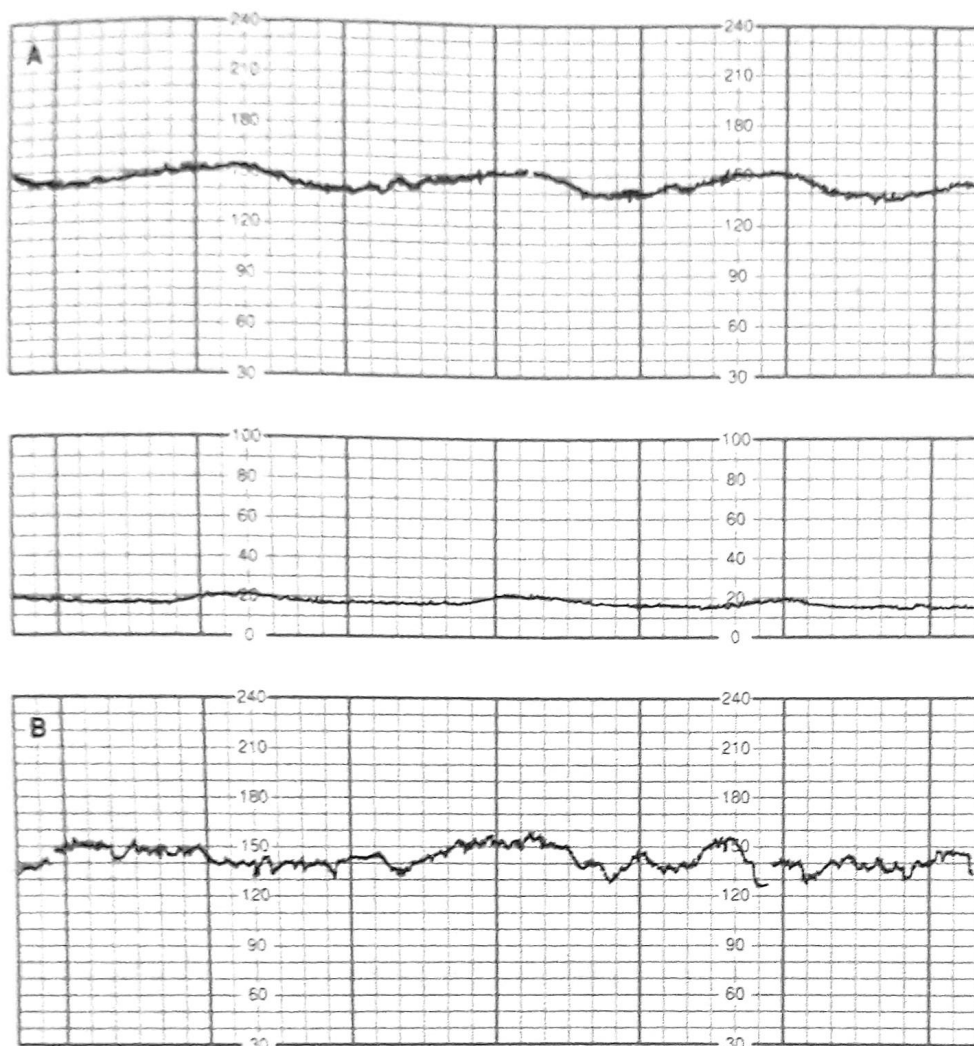
علاوه بر تعاریف بسیار متفاوتی که در مورد نتایج طبیعی تست بدون استرس وجود دارند، قابلیت تعمیم تفسیر نتایج بدست آمده نیز امری مشکل‌ساز است. (Hagge, ۱۹۸۵). گرچه این تست بسیار رایج است، ولی معتبربودن تفاسیر انجام‌شده هنوز بایستی افزایش یابد.

■ تست‌های بدون استرس غیرطبیعی

براساس مطالب فوق‌الذکر، تست بدون استرس غیرطبیعی، همواره بدخیم نیست. جنین الگویی ممکن است در جنینی که به خواب رفته است نیز مشاهده شود. به علاوه، با تغییر شرایط جنین، تست غیرطبیعی ممکن است مانند مثال نشان داده شده در تصویر ۱۷-۷، به حالت طبیعی بازگردد. نکته مهم آن است که با بدتر شدن شرایط جنین، تست بدون استرس طبیعی می‌تواند به تست غیرطبیعی تبدیل شود.

برخی الگوهای غیرطبیعی وجود دارند که می‌توانند اطمینان‌بخشند جنین را به نحوی قابل اعتماد، پیش‌بینی کنند (تصویر

1- terminal cardiotocogram
2 late deceleration



تصویر ۱۷-۷. دو نوار مربوط به تعداد ضربانات قلبی جنین در هفته ۲۸ بارداری در زنی که مبتلا به کتواسیدوز دیابتی است. A. نوار FHR (کادر بالا) و نوار انقباضات همراه (کادر دوم). این نوارها در طی اسیدی مادر و جنین رسم شده و نشانگر فقدان سریع، کاهش تغییرپذیری و افت دیپرس همراه با انقباضات ضعیف خودبخودی هستند. B. این نوار، نشان‌دهنده برگشت سریع و تغییرپذیری طبیعی ضربان قلب جنین، به دنبال اصلاح اسیدی در مادر می‌باشد.

■ افت ضربانات در طی تست بدون استرس

حرکات جنینی، به طور شایع موجب افت تعداد ضربانات قلبی می‌شوند. Timor-Tritsch و همکاران (۱۹۷۸) گزارش کردند که در طی انجام تست، بسته به شدت حرکات جنینی این افت در $\frac{1}{4}$ تا $\frac{2}{3}$ از نوارها مشاهده می‌شود. بالا بودن میزان بروز افت به این شکل، سبب دشواری تفسیر اهمیت این نوارها می‌گردد. در حقیقت، Meis و همکاران (۱۹۸۶) گزارش کردند که افت متغیر تعداد ضربانات قلبی جنین در طی تست‌های بدون استرس، نشانه‌ی خطر بودن جنین نمی‌باشد. ACOG (۲۰۱۶) نتیجه گرفت که افت‌های متغیر، در صورتی که کوتاه (کمتر از ۳۰ ثانیه) و غیر تکراری باشند، نشانگر خطر بودن جنین نبوده و نیازی به مداخله زایمانی ندارند. در مقابل، افت‌های متغیر و تکراری

■ فاصله زمانی بین انجام تست‌ها

به نظر می‌رسد که با افزایش تجربه در زمینه انجام تست‌های بدون استرس، فاصله بین تست‌ها که در ابتدا به طور قراردادی ۷ روز بوده است، کاهش یافته است. طبق گزارش ACOG (۲۰۱۶) برخی محققین توصیه می‌کنند که در زنان مبتلا به دیابت قبل از بارداری، بارداری پست‌ترم، بارداری چند قلوئی، محدودیت رشد جنینی و یا فشار خون بالای ناشی از بارداری، این تست‌ها بیش از تعداد معمول انجام شوند. در این شرایط، برخی محققین این تست‌ها را هفته‌ای دو بار انجام می‌دهند و در صورت وخامت حال مادر یا جنین، بدون توجه به زمانی که از آخرین تست گذشته است، تست مجدد انجام می‌دهند. برخی پزشکان نیز، مثلاً در زمانی که مدت‌ها پیش از ترم دچار پره‌اکلامپسی شدید بوده‌اند، تست بدون استرس را روزانه و حتی به تعداد بیشتر انجام می‌دهند.

تست‌های تحریک صوتی

از صداهای خارجی بلند نیز برای تحریک جنین و تسریع ضربان قلبی وی استفاده شده است؛ این روش را تست بدون استرس با تحریک صوتی می‌نامند. یک محرک صوتی تجاری بر روی شکم مادر قرار می‌گیرد و یک تحریک ۱ تا ۲ ثانیه‌ای ایجاد می‌شود (Eller, ۱۹۹۵). این کار را می‌توان تا ۳ بار و به مدت ۳ ثانیه تکرار کرد (ACOG, ۲۰۱۶). پاسخ مثبت به صورت پیدایش سریع تسریع ضربان قلب به دنبال تحریک، تعریف می‌شود (Devoe, ۲۰۰۸). Perez-Delboy (۲۰۰۲) ۱۱۳ زن باردار را در یک کارآزمایی تصادفی تحت تست بدون استرس و تحریک صوتی - لرزشی (وبیروآکوستیک) قرار دادند. انجام این تحریکات، زمان متوسط مورد نیاز برای انجام تست بدون استرس را از ۲۴ دقیقه به ۱۵ دقیقه کاهش داد. Turitz و همکارانش (۲۰۱۲) نیز نتایج مشابهی را گزارش دادند. Laventhal و همکارانش (۲۰۰۳) گزارش دادند که تحریک صوتی - لرزشی سبب ایجاد تاکی آریتمی در جنین می‌شود.

(حداقل ۳ بار در طی ۲۰ دقیقه) حتی در صورتی که خفیف باشند، با افزایش خطر زایمان سزارین به علت دیسترس جنینی همراه هستند. محققین گزارش کرده‌اند که افت‌هایی با طول یک دقیقه و یا بیشتر، موجب تشدید بیش‌آگهی ضعیف جنینی می‌شوند (Bourgeois, ۱۹۸۴; Druzin, ۱۹۸۱; Pazos, ۱۹۸۲).

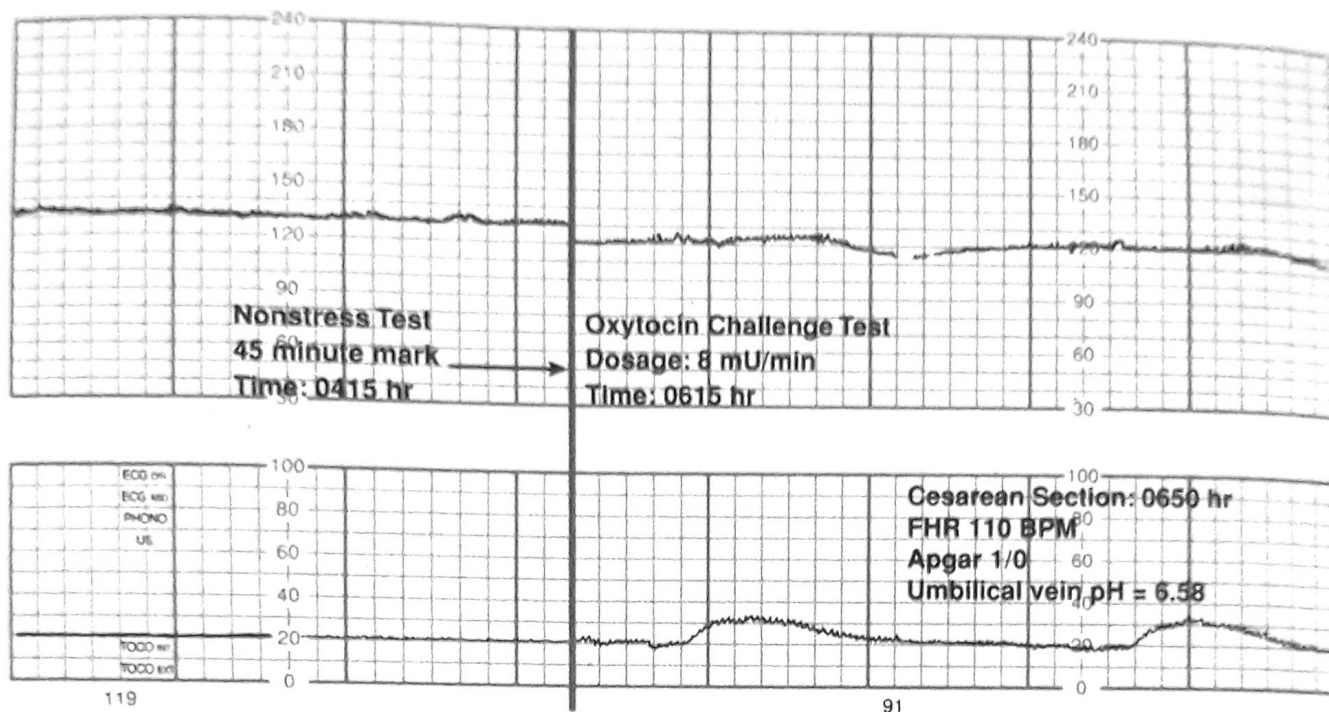
Hoskins و همکاران (۱۹۹۱) سعی کردند به کمک برآورد حجم مایع آمنیونی از راه سونوگرافی، تفسیر تست‌های دارای افت متغیر را آسانتر نمایند. در بررسی‌های انجام‌شده توسط این محققین، با شدت یافتن افت‌های متغیر و کاهش حجم مایع آمنیونی، میزان بروز زایمان سزارین در اثر دیسترس جنینی حین زایمان نیز به نحوی پیش‌رونده بالا رفته بود. در مواردی که افت‌های متغیر شدیدی در طی تست بدون استرس مشاهده می‌شدند و شاخص مایع آمنیونی (AFI) نیز در حد ۵ سانتی‌متر و یا کمتر بود، میزان زایمان سزارین تا ۷۵٪ می‌رسید. با این حال، دیسترس جنینی در طی زایمان، در بارداری‌های همراه با افت متغیر و مایع آمنیونی طبیعی نیز به طور شایع مشاهده می‌شد. Grubb و Paul (۱۹۹۲) نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند.

پروفایل بیوفیزیکی

Manning و همکاران (۱۹۸۰) بیان کردند که با ترکیب پنج متغیر بیوفیزیکی مربوط به جنین، سلامت جنین دقیق‌تر از زمانی بررسی می‌شود که هر یک از این متغیرها به تنهایی به کار روند. انجام این تست‌ها، به ۳۰ تا ۶۰ دقیقه زمان نیاز دارد. همانطور که در جدول ۲-۱۷ نشان داده شده، این ۵ متغیر شامل موارد زیر هستند: (۱) تسریع تعداد ضربانات قلبی جنین؛ (۲) تنفس جنین؛ (۳) حرکات جنینی؛ (۴) تون جنینی؛ و (۵) حجم مایع آمنیونی. برای هر متغیر طبیعی نمره ۲ و برای هر متغیر غیرطبیعی نمره صفر در نظر گرفته شده، بنابراین بیشترین نمره ممکن در یک جنین طبیعی، ۱۰ است. Kopecky و همکاران وی (۲۰۰۰) مشاهده کردند که تجویز برخی داروها مانند نازکوتیک‌ها و رخت‌زها به مادر، موجب کاهش چشمگیر نمره بیوفیزیکی می‌گردد. Orkava و همکارانش (۲۰۱۲) دریافتند که انجام تست بیوفیزیکی در هنگام شب (۸ تا ۱۰ شب) در مقایسه با انجام آن در حد فاصل بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح، با نمرات بالاتری همراه بوده است. Manning و همکاران (۱۹۸۷) با استفاده از تفسیر پروفایل بیوفیزیکی و درمان نشان داده شده در جدول ۳-۱۷، بیش از

تست‌های بدون استرس طبیعی کاذب

Smith و همکاران (۱۹۸۷) علل مرگ جنین را در طی ۷ روز پس از تست‌های بدون استرس طبیعی، به دقت بررسی کردند. در این مطالعه، شایع‌ترین اندیکاسیون انجام این تست‌ها، بارداری پست‌ترم بوده است. میانگین فاصله زمانی بین انجام تست و مرگ جنین ۴ روز بوده است (با محدوده ۱ تا ۷ روز). در اتوپسی‌های انجام‌شده، شایع‌ترین یافته منفرد، آسپیراسیون مکنونیوم بوده که در اغلب موارد با برخی ناهنجاری‌های بند ناف همراه بوده است. این محققین نتیجه گرفتند که نوعی آسیب حاد مرتبط با آسفیکسی، موجب تنفس منقطع جنینی شده است. آنان همچنین نتیجه گرفتند که تست بدون استرس، جهت جلوگیری از این‌گونه موارد آسفیکسی حاد به تنهایی کافی نیست و سایر ویژگی‌های بیوفیزیکی می‌توانند به عنوان عوامل کمکی مفید باشند. آنچه مهم است، بررسی حجم مایع آمنیونی، روشی مفید محسوب می‌شود. سایر علل شایعی که موجب مرگ جنین می‌شوند، شامل موارد زیر هستند: عفونت داخل رحمی، موقعیت غیرطبیعی بند ناف، انواع ناهنجاری‌ها و دکولمان جفتی.



تصویر ۸-۱۷. تست استرس غیرواکنشی (سمت چپ نوار) و پس از آن تست استرس انقباضی (سمت راست نوار) که نشانگر افت حریف و دیررس است. در این مورد، سزارین انجام گرفت و جنین که شدیداً دچار اسیدمی بود، غیرقابل احیاء تشخیص داده شد.

مقدار یک نتیجه غیرطبیعی (یعنی نمره ۲ یا ۴) به یک نتیجه بسیار غیرطبیعی (یعنی صفر) کاهش می‌یافت، عامل پیش‌بینی‌کننده بسیار دقیق‌تری برای عواقب ناگوار جنینی به شمار می‌رفت. در نتیجه کلی، این نمرات حساسیت کمتری برای پیشگیری PH خون بند ناف دارند.

مطالعات مشابهی این یافته‌ها را ثابت کرده‌اند. Salvesen و همکاران (۱۹۹۳) نتیجه گرفتند که پروفایل بیوفیزیکی ارزش ناچیزی در پیشگویی pH جنینی دارد. Weiner و همکاران (۱۹۹۶) نیز تست‌های جنینی پیش از زایمان را در ۱۳۵ جنینی که دچار محدودیت رشدی واضح بودند بررسی کرده و به نتایج مشابهی دست یافتند. Kaur و همکاران وی (۲۰۰۸) جهت اطمینان از زمان مطلوب زایمان در ۴۸ جنین پره‌ترمی که دچار محدودیت رشد بوده و وزن آنها کمتر از ۱۰۰۰ گرم بود، پروفایل بیوفیزیکی را روزانه چک کردند. علی‌رغم کسب نمره ۸ در ۲۷ جنین و نمره ۶ در ۱۳ جنین، شش مورد مرگ و ۲۱ مورد اسیدمی جنینی گزارش گردید. Lalor و همکاران وی (۲۰۰۸) اخیراً نقد و بررسی داده‌های Cochrane به این نتیجه رسیده‌اند که در حال حاضر، شواهد کافی جهت حمایت از کاربرد پروفایل بیوفیزیکی به

۱۹ هزار زن باردار را بررسی کردند. در بیش از ۹۷٪ بارداری‌های مورد بررسی، نتیجه تست طبیعی بوده است. در این مطالعه، میزان موارد طبیعی کاذب که به صورت مرگ جنین‌های دارای ساختار طبیعی پیش از زایمان تعریف می‌شدند، حدود ۱ در ۱۰۰۰ گزارش شد. علل بسیار شایع مرگ جنین پس از کسب پروفایل‌های بیوفیزیکی طبیعی، شامل خونریزی جنینی-مادری، حوادث مربوط به بند ناف و دکولمان جفت بوده‌اند (Dayal، ۱۹۹۹).

Manning و همکاران (۱۹۹۳) گزارشی از وضعیت ۴۹۳ جنین ارائه دادند که در آنها، بلافاصله پیش از اندازه‌گیری pH خون ورید ناف (از راه کوردوستنتر)، امتیاز بیوفیزیکی ارزیابی شده بود. تقریباً ۲۰٪ از جنین‌های مورد بررسی دچار محدودیت رشد بوده و بقیه آنها مبتلا به آنمی همولیتیک آلوایمیون بوده‌اند. همانطور که در تصویر ۹-۱۷ نشان داده شده است، نمره بیوفیزیکی صفر، تقریباً همواره با اسیدمی قابل توجه جنین همراه بوده است. در حالی که نمرات طبیعی ۸ یا ۱۰ با pH طبیعی همراه بوده‌اند. نتیجه مشکوک (نمره ۶) عامل پیش‌بینی‌کننده ضعیفی برای نتایج غیرطبیعی محسوب می‌شود. در صورتی که

جدول ۱۷-۲. اجزای پروفایل بیوفیزیکی و نحوه نمره دهی به آنها

امتیاز ۲	امتیاز صفر	اجزای پروفایل
دو مورد یا بیشتر با ۱۵ ضربه یا بیشتر در دقیقه به مدت ۱۵ ثانیه یا بیشتر، در عرض ۲۰ تا ۴۰ دقیقه	صفر یا یک تسریع در عرض ۲۰ تا ۴۰ دقیقه	تست بدون استرس ^۱
یک مورد یا بیشتر تنفس ریتمیک به مدت ۳۰ ثانیه یا بیشتر، در عرض ۳۰ دقیقه	کمتر از ۳۰ ثانیه تنفس در عرض ۳۰ دقیقه	تنفس جنین
۳ مورد یا بیشتر حرکت منفرد بدن یا اندام، در عرض ۳۰ دقیقه	کمتر از سه حرکت منفرد مشخص	حرکات جنینی
یک مورد یا بیشتر اکستانسیون اندامی و برگشت آن به حالت فلکسیون	فقدان حرکت و یا فقدان فلکسیون	تون جنین
یک کیسه از مایع آمنیوتیک که در دو سطح عمود بر هم، حداقل دو سانتی متر طول داشته باشد (کیسه ۲×۲cm)	بزرگترین کیسه عمودی منفرد به اندازه ۲cm یا کمتر	حجم مایع آمنیونی ^۲

۱. اگر هر چهار جزء سونوگرافیک طبیعی باشند، می توان از این مورد صرف نظر کرد.

۲. اگر بزرگترین کیسه عمودی مایع آمنیوتیک ۲cm یا کمتر باشد، بدون در نظر گرفتن امتیاز کلی بیوفیزیکی، انجام بررسی های بیشتر ضروری است.

از ۵۴ هزار مورد پروفایل بیوفیزیکی اصلاح شده را در ۱۵،۴۰۰ مورد بارداری پرخطر گزارش کردند. آنها دریافتند که نتایج منفی کاذب ۰/۸ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد و نتایج مثبت کاذب ۱/۵ درصد بوده اند.

ACOG (۲۰۱۶) نتیجه گرفته است که ارزش پیشگویی سلامت جنین توسط پروفایل بیوفیزیکی اصلاح شده، مشابه سایر روش هایی است که جهت پایش بیوفیزیکی جنین مورد استفاده قرار می گیرند.

حجم مایع آمنیونی

گنجانده شدن تخمین حجم مایع آمنیونی در تمامی روش های ارزیابی سلامت جنین، بیانگر اهمیت چشمگیر این اقدام است. (Frøen, ۲۰۰۸). این روش بر این پایه استوار است که کاهش خونرسانی رحمی - جفتی، ممکن است موجب کاهش جریان خون کلیوی جنین، کاهش تولید ادرار و در نهایت الیگوهایدرآمیوس شود (فصل ۱۱). (ACOG ۲۰۱۶) به این نتیجه رسید که یافته های موجود از کارآزمایی های تصادفی نشان می دهند که استفاده از اندازه عمیق ترین پاچه عمودی (که مخالف AFI می باشد) برای تشخیص الیگوهایدرآمیوس منجر به کاهش مداخلات غیرضروری بدون افزایش عوارض جانبی پری ناتال می باشد (Reddy, ۲۰۱۴; Nabhan, ۲۰۰۸).

عنوان آزمون برای بررسی سلامت جنین در بارداری های پرخطر در دست نیست.

■ پروفایل بیوفیزیکی اصلاح شده

از آنجایی که انجام پروفایل بیوفیزیکی دشوار است و نیاز به فردی مجرب در زمینه سونوگرافی دارد، Clark و همکاران (۱۹۸۹) در ۲۶۲۸ بارداری تکقلو، به عنوان اولین تست غربالگری پیش از زایمان از شکل خلاصه شده پروفایل بیوفیزیکی استفاده کردند. تست ویروآکوستیک بدون استرس و بررسی شاخص مایع آمنیونی، به طور اختصاصی دو بار در هفته انجام شدند (فصل ۱۱). شاخص های مایع آمنیونی که ۵ سانتی متر و یا کمتر بودند، غیرطبیعی در نظر گرفته شدند. انجام تست پروفایل بیوفیزیکی خلاصه شده، تنها حدود ۱۰ دقیقه طول می کشید و محققان نتیجه گرفتند که این تست روشی بسیار مطلوب جهت نظارت قبل از زایمان است، زیرا در این روش مرگ های جنینی غیرقابل انتظار مشاهده نشده بودند.

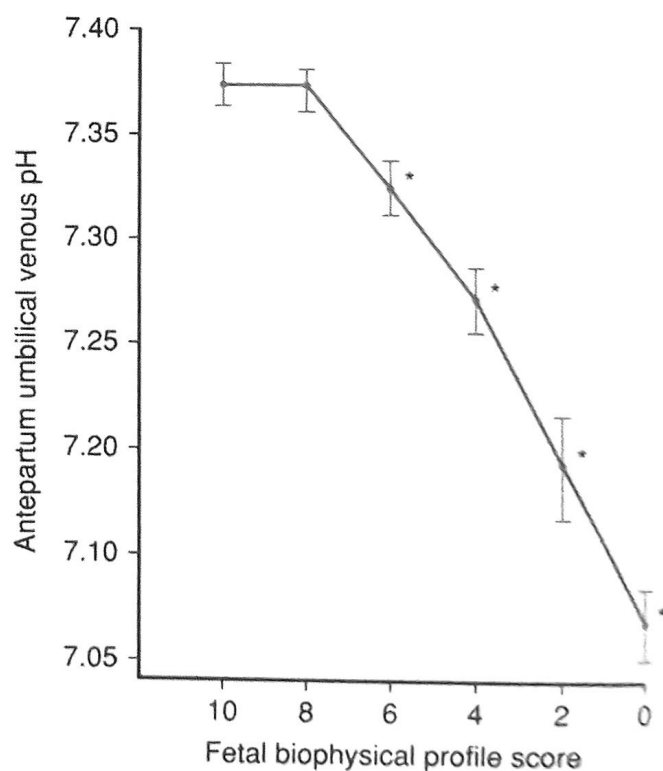
Nageotte و همکاران (۱۹۹۴) نیز دو بار در هفته تست بدون استرس همراه با بررسی شاخص مایع آمنیونی را انجام دادند و شاخص ۵ سانتی متر و کمتر را غیرطبیعی در نظر گرفتند. آنها ۱۷،۴۲۹ مورد پروفایل بیوفیزیکی اصلاح شده را در ۲۷۷۴ زن باردار انجام دادند و نتیجه گرفتند که این تست، روشی عالی جهت پایش جنین است. Miller و همکاران (۱۹۹۶a) نتایج بیش

جدول ۱۷-۳. تفسیر نمره پروفایل بیوفیزیکی		
نمره پروفایل بیوفیزیکی	تفسیر	درمان‌های توصیه شده
۱۰	جنین طبیعی بدون آسفیکسی	نیازی به مداخله نیست؛ تکرار تست هر هفته بجز در زنان مبتلا به دیابت و بارداری پست ترم (دو بار در هفته)
۸ تا ۹	جنین طبیعی بدون آسفیکسی	نیازی به مداخله نیست؛ تست بر طبق پروتکل تکرار شود.
۸ (بدون انجام NST)	شک به آسفیکسی جنینی مزمن	زایمان
۸ تا ۱۰ همراه با کاهش حجم مایع آمنیون	آسفیکسی احتمالی در جنین	اگر حجم مایع آمنیونی غیرطبیعی است، زایمان انجام شود. اگر مایع طبیعی است و سن بارداری بیش از ۳۶ هفته بوده و سرویکس مناسب است، زایمان انجام شود.
۶	آسفیکسی احتمالی در جنین	اگر نتیجه تکرار تست برابر یا کمتر از ۶ باشد، زایمان انجام شود. اگر نتیجه تکرار تست بیش از ۶ باشد، بیمار طبق پروتکل تحت نظر قرار گیرد و تست تکرار شود.
۴	آسفیکسی احتمالی در جنین	تکرار تست در همان روز؛ اگر نمره برابر یا کمتر از ۶ باشد، زایمان انجام شود.
۲ تا ۳	آسفیکسی تقریباً قطعی در جنین	زایمان

سرعت جریان خون بکار رفته، و از راه مشخص کردن مقاومت در فرودست جریان (downstream) عمل می‌کند (فصل ۱۰). جهت تعیین سلامت جنین در جنین‌های دچار محدودیت رشد، سه مدار عروقی جنین (شامل شریان ناف، شریان مغزی میانی و مجرای وریدی) مورد بررسی قرار می‌گیرند (فصل ۴۴). جهت تشخیص اختلال عملکرد جفت، می‌توان از سرعت سنجی شریان رحمی مادر با روش داپلر استفاده نمود. هدف این آزمایش، بهینه‌ساختن زمان زایمان است (یعنی زایمان به حدی به تأخیر بیفتد که از عوارض زایمان پره‌ترم پیشگیری شود، اما تأخیر به حدی نباشد که باعث مرده‌زایی شود) (Ghidini, ۲۰۰۷). تأثیر سیلدنافیل در گوسفندان حامله نیز با استفاده از سرعت‌سنجی داپلر بررسی شده است (Alanne, ۲۰۱۷). اساس این مسأله آنست که سیلدنافیل جریان خون جفتی را در مواردی که کفایت جفتی مناسب نیست بهبود می‌بخشد. ولی ثابت شد این اصل حقیقت ندارد چرا که سیلدنافیل بر دینامیک قلبی عروقی جنین اثرات مضر دارد.

■ سرعت جریان خون داپلر

اشکال موجی نخستین بار در شریان ناف و در اواخر بارداری مورد مطالعه قرار گرفتند. اشکال موجی غیر طبیعی، با هیپوواسکولاریته ساختار پرزی جفتی در ارتباط هستند. جهت غیر طبیعی شدن اشکال موجی در داپلر شریان ناف، باید ۶۰ تا ۷۰ درصد از کانال‌های شریانی کوچک جفت مسدود شوند. این



تصویر ۱۷-۹. میانگین pH ورید ناف (± ۲SD) با توجه به گروه مربوط به نمرات پروفایل بیوفیزیکی جنین.

سرعت سنجی داپلر

سونوگرافی داپلر، نوعی روش غیرتهاجمی است که جهت بررسی

پاتولوژی وسیع عروقی جفت، تأثیر عمده‌ای بر گردش خون جنین دارد. طبق گزارش Trudinger (۲۰۰۷)، از آنجایی که بیش از ۴۰ درصد از برون‌ده بطنی جنین به سمت جفت سرازیر می‌شود، انسداد کانال‌های عروقی جفت باعث افزایش پس‌بار شده و منجر به هیپوکسمی جنین می‌گردد. این مسئله، به نوبه خود باعث اتساع بطنی و توزیع مجدد جریان خون شریان مغزی میانی می‌گردد. در نهایت، به دنبال افزایش پس‌بار در سمت راست قلب جنین، فشار در مجرای وریدی افزایش می‌یابد. (Baschat, ۲۰۰۴). در این سناریو، اشکال موجی غیر طبیعی در داپلر مجرای وریدی، یکی از یافته‌های دیررس پیشرفت وضعیت نابسامان جنین در پی هیپوکسمی مزمن است.

■ سرعت سنجی شریان ناف

در صورتی که نسبت فشار سیستولی به دیاستولی (S/D) در شریان ناف بالای صدک ۹۵ برای سن بارداری باشد و یا اگر جریان دیاستولی وجود نداشته باشد یا معکوس باشد، شاخص فوق را غیرطبیعی در نظر می‌گیریم (فصل ۱۰). عدم وجود جریان انتهایی دیاستولی و یا معکوس شدن آن، نشانگر افزایش مقاومت در برابر جریان خون شریان ناف می‌باشد (تصویر ۴۴-۸). چنین گزارش شده که این افزایش مقاومت، ناشی از واسکولاریزه شدن ناقص پرزهای جفتی بوده و در شدیدترین موارد محدودیت رشد جنینی مشاهده می‌شود (Todros, ۱۹۹۹). Zelop و همکاران (۱۹۹۶) گزارش کردند که در صورت فقدان جریان انتهایی دیاستولی، میزان مرگ و میر پری‌ناتال حدود ۱۰٪ و در صورت معکوس شدن این جریان، این میزان حدود ۳۳٪ می‌باشد.

Spinillo و همکاران وی (۲۰۰۵) تکامل عصبی را در ۲۶۶ نوزادی که دچار محدودیت رشد بوده و بین هفته‌های ۲۴ تا ۳۵ به دنیا آمده بودند، به مدت ۲ سال مورد پیگیری قرار دادند. از میان نوزادانی که دچار فقدان یا معکوس شدن جریان خون در شریان ناف بودند، ۸ درصد شواهدی از فلج مغزی را نشان می‌دادند؛ این میزان در نوزادانی که جریان داپلر آنها طبیعی بوده، ۱ درصد گزارش گردید.

در مقایسه با تست‌های قبلی مربوط به سلامت جنینی، سونوگرافی داپلر شریان ناف در کارآزمایی‌های تصادفی شاهددار تحت بررسی‌های وسیع‌تری قرار گرفته است. Williams و همکاران (۲۰۰۳)، به طور تصادفی ۱۳۶۰ زن باردار پرخطر را

تحت بررسی با تست بدون استرس و یا سرعت‌سنجی داپلر قرار دادند. آنها دریافتند که در گروه تست بدون استرس در مقایسه با گروهی که سرعت‌سنجی داپلر انجام داده بودند، میزان بروز زایمان سزارین در اثر دیسترس جنینی به میزان قابل توجهی بالاتر است (۸/۷ در مقابل ۴/۶ درصد). یکی از تفاسیر مربوط به این امر، آن است که تست بدون استرس به طور شایع‌تری جنین‌های در معرض خطر را شناسایی می‌کند. در مقابل، Gonzalez و همکاران وی (۲۰۰۷) با مطالعه جنین‌های دچار محدودیت رشد دریافتند که یافته‌های غیر طبیعی در داپلر شریان ناف، بهترین عامل پیشگویی‌کننده عواقب پری‌ناتال است.

ACOG (۲۰۱۶) کاربرد سرعت‌سنجی داپلر در شریان ناف را ارزیابی کرده است. این کالج نتیجه گرفت که انجام این روش، بجز در بارداری‌های همراه با شک به محدودیت رشد جنینی، در سایر موارد هیچ فایده‌ای ندارد. به نحوی مشابه، ارزش سرعت‌سنجی به عنوان یک تست غربالگری در جمعیت عمومی مامایی برای تشخیص موارد در خطر بودن جنین، ثابت نشده است.

شاخص‌های دیگر داپلر مادری جنینی شامل داپلر شریان مغزی میانی جنین و مجرای وریدی و شریان‌های رحمی نیز مطالعه شده‌اند. (ACOG ۲۰۱۶) به این نتیجه رسیده است که بررسی‌های داپلر عروق خونی دیگر علاوه بر شریان ناف بر بهبود نتایج پری‌ناتال تأثیری نداشته است.

■ شریان مغزی میانی

همانطور که بحث شد، بررسی سرعت‌سنجی شریان مغزی میانی (MCA) با استفاده از داپلر برای تشخیص جبران جنینی توصیه نمی‌شود. با توجه به جبران هیپوکسمی جنینی توسط مکانیسم مصونیت مغزی (brain sparing)، که از راه کاهش مقاومت و لذا افزایش جریان خون در عروق مغزی صورت می‌گیرد، توجه زیادی به بررسی شریان مغزی میانی توسط سرعت‌سنجی داپلر جلب شده است. Konje و همکاران (۲۰۰۱) دریافتند که در جنین‌های مبتلا به محدودیت رشدی، این مصونیت از بین می‌رود. آنان گزارش کردند که در مطالعه آنها، ۸ جنین از ۱۷ جنینی که دارای این یافته بودند از بین رفتند. Ott و همکاران (۱۹۹۸)، ۶۶۵ زنی را که پروفایل بیوفیزیکی اصلاح‌شده انجام داده بودند، به طور تصادفی انتخاب کردند؛ آنها در یک گروه این تست را به تنهایی و در گروه دیگر این تست را همراه با سنجش

بود. به علاوه، محققین مزبور اظهار داشتند که سن بارداری، یک کوفاکتور قدرتمند در پیامد نهایی پری‌ناتال در جنین‌هایی است که مبتلا به محدودیت رشد بوده و پیش از هفته ۳۰ بارداری متولد شده‌اند. زمانی که جریان مجرای وریدی شدیداً غیر طبیعی باشد، برای اقدام بسیار دیر است، زیرا مرگ جنین قریب‌الوقوع می‌باشد. با این حال، انجام زودتر زایمان نیز به دلیل زایمان پره‌ترم، جنین را در معرض خطر مرگ قرار می‌دهد. Ghidini (۲۰۰۷) نتیجه گرفته است که گزارش‌های موجود، از کاربرد روتین داپلر مجرای وریدی جهت پایش جنین‌های مبتلا به محدودیت رشد حمایت نمی‌کنند؛ وی انجام مطالعات بیشتر را توصیه نموده است.

■ شریان رحمی

در نیمه نخست بارداری، به علت تهاجم بافت تروفوبلاست به عروق رحمی مادر، مقاومت عروقی گردش خون رحمی کاهش می‌یابد (فصل ۵). این فرآیند را می‌توان با استفاده از سرعت‌سنجی داپلر شریان‌های رحمی مشاهده نمود. داپلر شریان رحمی می‌تواند مفیدترین ابزار در ارزیابی بارداری‌هایی باشد که به دنبال نارسایی رحمی - جفتی، در معرض خطر بالای عوارض قرار دارند (Abramowicz, ۲۰۰۸). باقی‌ماندن یا ایجاد الگوهای مقاومت بالا، به انواع مختلفی از عوارض بارداری ارتباط داده شده است (Lees, ۲۰۰۱; Yu, ۲۰۰۵). Smith و همکاران وی (۲۰۰۷) ۳۰۵۱۹ زن انگلیسی‌گزینش نشده را در حد فاصل هفته‌های ۲۲ تا ۲۴ بارداری، با استفاده از سرعت‌سنجی شریان رحمی مورد ارزیابی قرار دادند. آنها نتیجه گرفتند که خطر مرگ جنین پیش از هفته ۳۲، در صورت ابتلای مادر به پره‌اکلامپسی، دکولمان جفت، یا محدودیت رشد جنین، به گونه‌ای معنی‌دار با مقاومت بالای عروقی در ارتباط است. پژوهشگران مزبور به همراه سایر محققین، خواستار ادامه تحقیقات بر روی نقش سرعت‌سنجی داپلر شریان رحمی، به عنوان یکی از ابزارهای غربالگری بارداری‌های در معرض خطر مرده‌زایی شدند (Reddy, ۲۰۰۸). Sciscione و Hayes (۲۰۰۹) به نقد و بررسی استفاده از مطالعات جریان داپلر شریان رحمی در مامایی پرداختند. به دلیل عدم وجود استانداردهای لازم جهت تکنیک این روش مطالعاتی و معیارهای لازم برای مشخص ساختن نتیجه غیرطبیعی تست، آنان اظهار داشتند که مطالعات داپلر شریان رحمی نباید چه در جمعیت‌های کم‌خطر و چه در جمعیت‌های پرخطر، اقدام استاندارد

سرعت جریان در شریان مغزی میانی و سرعت جریان در شریان نافی، انجام دادند. تفاوت چشمگیری از لحاظ نتایج بارداری در میان دو گروه مشاهده نشد.

Oepkes و همکاران وی (۲۰۰۶) در ۱۶۵ جنین مبتلا به آلوایمونیزاسیون D، از سرعت‌سنجی داپلر MCA جهت تشخیص آنمی شدید جنین استفاده نمودند. پژوهشگران نامبرده آمپوستر متوالی جهت تعیین سطح بیلی‌روبین را به صورت آینده‌نگر با سرعت‌سنجی داپلر جهت تعیین حداکثر سرعت سیسولی شریان مغزی میانی مقایسه کردند. این محققین نتیجه گرفتند که روش داپلر می‌تواند به نحوی ایمن، جای آمپوستر را در مدیریت بارداری‌های آلوایمونیزه بگیرد. همان‌طور که در فصل ۱۵ ذکر شده است، سرعت‌سنجی داپلر MCA، جهت تشخیص و درمان آنمی جنین (به هر علتی که باشد) مفید است (Moise, ۲۰۰۸).

■ مجرای وریدی

سونوگرافی داپلر جهت ارزیابی جریان خون وریدی جنین، نیز به کار می‌رود. Bilardo و همکاران وی (۲۰۰۴)، به صورت آینده‌نگر نتایج سرعت‌سنجی داپلر مجرای وریدی و شریان نافی را در ۷۰ جنین مبتلا به محدودیت رشد در حد فاصل هفته‌های ۲۶ تا ۳۳ بارداری مورد مطالعه قرار دادند. آنها نتیجه گرفتند که سرعت‌سنجی داپلر مجرای وریدی، بهترین عامل پیشگویی کننده نتیجه پری‌ناتال است. با این حال، نکته مهم اینجاست که جریان منفی یا معکوس مجرای وریدی یافته‌ای دیررس است، زیرا این جنین‌ها به علت هیپوکسمی، پیشتر دچار آسیب برگشت‌ناپذیر چند اندامی شده‌اند. به علاوه، سن بارداری در زمان زایمان نیز از تعیین‌کننده‌های اصلی عواقب پری‌ناتال بوده و مستقل از جریان مجرای وریدی می‌باشد. ۳۶ درصد از نوزادان مبتلا به محدودیت رشد که در حد فاصل هفته‌های ۲۶ تا ۲۹ به دنیا می‌آیند، می‌میرند، در حالی که تنها ۵ درصد از نوزادان مبتلا به محدودیت رشد که در حد فاصل هفته‌های ۳۰ تا ۳۳ متولد می‌شوند، می‌میرند.

Baschat و همکاران وی (۲۰۰۷)، ۶۰۴ جنین مبتلا به محدودیت رشد را با استفاده از سرعت‌سنجی داپلر شریان نافی، شریان مغزی میانی و مجرای وریدی بررسی نموده و به نتایجی مشابه دست یافتند. جریان معکوس یا عدم وجود جریان در مجرای وریدی، با کلاپس متابولیک شدید و ژنرالیزه جنین همراه

قلمداد شود.

خلاصه‌ای از آزمون‌های قبل از تولد

پیش‌بینی سلامت جنینی در دوره قبل از زایمان، به کانون توجه بسیاری از محققان بدل شده است. در بررسی این تست‌ها، بایستی مفاهیم متعدد زیر را در نظر گرفت: اول آنکه، روش‌های موجود برای پیش‌بینی وضعیت جنین، دائماً دچار تحول می‌شوند؛ این امر، خود نشانگر نارضایتی از دقت یا کارایی روش‌های فعلی می‌باشد. ثانیاً، جنین دارای محدوده وسیعی از تغییرات بیولوژیکی طبیعی است که تغییر نتایج تست‌ها را با چالش مواجه می‌کند و نهایتاً، به رغم ابداع روش‌های بررسی مختلفی که روز به روز بر پیچیدگی آنها افزوده می‌شود، به ندرت می‌توان به نتایج غیرطبیعی اعتماد کرد. در نتیجه بسیاری از پزشکان از تست‌های قبل از تولد جهت پیش‌بینی سلامت جنین (و نه بیماری جنینی) استفاده می‌کنند.

Platt و همکاران (۱۹۸۷) در فاصله سال‌های ۱۹۷۱ تا ۱۹۸۵، اثر انجام تست‌های جنینی را در بیمارستان لوس آنجلس کانتی بررسی کردند. در طی این ۱۵ سال، بیش از ۲۰۰ هزار مورد بارداری در این بیمارستان گزارش شد و حدود ۱۷ هزار مورد از این زنان، تست‌های مختلفی را قبل از زایمان انجام دادند. پایش جنینی، از کمتر از ۱٪ از بارداری‌ها در اوایل دهه ۷۰ میلادی، به ۱۵٪ در اواسط دهه ۸۰ افزایش یافته بود. آنان نتیجه گرفتند که این تست‌ها به وضوح مفید بوده‌اند، زیرا در بارداری‌های پرخطری که بررسی شده بودند، میزان مرگ جنین به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر از بارداری‌های بررسی نشده بوده است. مع‌هذا در این مطالعه، سایر نوآوری‌های اعمال شده در مامایی در طول این ۱۵ سال در نظر گرفته نشده بودند. نتایج مطالعاتی مقدماتی در کشور غنا، حکایت از آن دارد که انجام تست بدون استرس می‌تواند در کشورهایی با منابع محدود، مفید باشد (۲۰۱۶، Lawrence). در مطالعه‌ای مشاهده‌ای بر روی ۳۱۶ مورد بارداری که با عارضه هیپرتانسیون بارداری همراه بودند، خطر مرده‌زایی در زنانی که تست بدون استرس برای آنها انجام شده بود، به میزان غیرمعنی‌داری کمتر از زنانی بود که این تست برای آنها انجام نشده بود - به ترتیب ۳/۶ درصد در مقایسه با ۹/۲ درصد. Thacker و Berkelman (۱۹۸۶) اظهار داشتند که کارایی

این تست‌ها، هنوز در کارآزمایی‌های تصادفی همراه با گروه شاهد به میزان کافی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. این محققین پس از بازنگری ۶۰۰ گزارش ارائه‌شده، تنها چهار مورد از این کارآزمایی‌ها را یافتند. تعداد افراد مورد بررسی در این چهار کارآزمایی، به حدی کم بود که تعیین منافع با ارزش این روش ممکن نبود. Enkin و همکاران (۲۰۰۰) دریافتند که اغلب تست‌های سلامت جنینی، به رغم کاربرد گسترده آنها به جای اینکه از لحاظ بالینی معتبر باشند، بیشتر از لحاظ تجربی ارزش دارند.

یکی دیگر از سوالات مهم و بی‌پاسخ این است که آیا با کنترل جنین در دوره پیش از زایمان، می‌توان آسفیکسی جنینی را به موقع تشخیص داد تا از آسیب مغزی جلوگیری شود؟ Manning و همکاران (۱۹۹۸) میزان بروز فلج مغزی را در ۲۶،۲۹۰ مورد بارداری پرخطر که تحت بررسی مداوم با تست پروفایل بیوفیزیکی قرار داشتند، ارزیابی کردند. آنان این موارد را با ۵۸،۶۵۷ مورد بارداری کم‌خطری که در آنها تست‌های پیش از زایمان انجام نشده بود، مقایسه کردند. میزان بروز فلج مغزی در بارداری‌های تست شده، ۱/۳ در ۱۰۰۰ و در موارد تست نشده، ۴/۷ در ۱۰۰۰ بوده است. Todd و همکاران (۱۹۹۲)، سعی کردند ارتباطی بین تکامل شناختی شیرخواران تا ۲ سالگی، و نتایج غیرطبیعی سرعت‌سنجی داپلر شریان ناف و یا تست‌های بدون استرس بیابند. تنها نتایج غیرطبیعی در تست‌های بدون استرس با عوارض شناختی نسبتاً ضعیفی ارتباط داشته‌اند. این محققان نتیجه گرفتند که زمانی که در خطر بودن جنین به کمک تست پیش از زایمان تشخیص داده می‌شود، قبلاً آسیب جنینی روی داده است. Low و همکاران (۲۰۰۳) به نتایج مشابهی دست یافتند.

براساس (۲۰۱۶) ACOG، نتیجه طبیعی تست جنینی قبل از تولد به میزان زیادی این اطمینان را می‌دهد که مرده‌زایی در طول یک هفته رخ نخواهد داد. این نتیجه بعد از تجزیه و تحلیل گزارشات میزان مرده‌زایی مرتبط با تست‌های مختلف ضربان قلب جنین قبل از تولد بدست آمده است (جدول ۴-۱۷). توجه داشته باشید که این نتایج بعد از حذف ناهنجاری‌های کشنده و حوادث غیرقابل پیش‌بینی مثل دکولمان جفت و یا حوادث بند ناف تصحیح می‌شوند.

مهمترین عامل در مورد تصمیم‌گیری برای تعیین زمان آغاز انجام این تست‌ها، پیش‌آگهی بقای نوزاد است.

Dawes GS: Breathing before birth in animals and man. An essay in medicine. *Physiol Med* 290:557, 1974

Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, et al: Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol* 220:119, 1972

Daval AK, Manning FA, Berck DJ, et al: Fetal death after normal biophysical profile score: an eighteen year experience. *Am J Obstet Gynecol* 181:1231, 1999

Devoe LD: Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile—an overview. *Semin Perinatol* 32(4):247, 2008

Devoe LD, Castillo RA, Sherline DM: The nonstress test as a diagnostic test: a critical reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 152:1047, 1986

Devoe LD, McKenzie J, Searle NS, et al: Clinical sequelae of the extended nonstress test. *Am J Obstet Gynecol* 151:1074, 1985

DeVries JJ, Visser GH, Prechtl NF: The emergence of fetal behavior. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev* 12:99, 1985

Druzin ML, Gratacos J, Keegan KA, et al: Antepartum fetal heart rate testing. 7. The significance of fetal bradycardia. *Am J Obstet Gynecol* 139:194, 1981

Eller DP, Scardo JA, Dillon AE, et al: Distance from an intrauterine hydrophone as a factor affecting intrauterine sound pressure levels produced by the vibroacoustic stimulation test. *Am J Obstet Gynecol* 173:523, 1995

Enkin M, Keirse MJ, Renfrew M, et al: A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 2000

Fraget NB, Miyazaki FS: Intrauterine monitoring of contractions during breast stimulation. *Obstet Gynecol* 69:767, 1987

Freeman RK: The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. *Am J Obstet Gynecol* 121:481, 1975

Frøen JF, Tveit JV, Saastad E, et al: Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol* 32(4):307, 2008

Ghidini A: Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction. A test in search of a purpose? *Obstet Gynecol* 109:250, 2007

Gonzalez JM, Stamilio DM, Ural S, et al: Relationship between abnormal fetal testing and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 196:488, 2007

Grant A, Elbourne D, Valentin L, et al: Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 2:345, 1989

Grubb DK, Paul RH: Amniotic fluid index and prolonged antepartum fetal heart rate decelerations. *Obstet Gynecol* 79:558, 1992

Guinn DA, Kimberlin KF, Wigton TR, et al: Fetal heart rate characteristics at 25 to 28 weeks gestation. *Am J Perinatol* 15:507, 1998

Hage ML: Interpretation of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol* 153:490, 1985

Hammacher K, Hüter KA, Bokelmann J, et al: Foetal heart frequency and perinatal condition of the foetus and newborn. *Gynaecologia* 166:349, 1968

Harrington K, Thompson O, Jorden L, et al: Obstetric outcomes in women who present with a reduction in fetal movements in the third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 26:77, 1998

Ho D, Wang J, Homann Y, et al: Use of the myocardial performance index in decreased fetal movement assessment: a case-control study. *Fetal Diagn Ther* June 15, 2017 [Epub ahead of print]

Hoskins LA, Frieden FJ, Young BK: Variable decelerations in reactive nonstress tests with decreased amniotic fluid index predict fetal compromise. *Am J Obstet Gynecol* 165:1094, 1991

Huddleston JF, Sudiff JG, Robinson D: Contraction stress test by intermittent nipple stimulation. *Obstet Gynecol* 63:669, 1984

Jansson LM, DiPietro J, Elko A: Fetal response to maternal methadone administration. *Am J Obstet Gynecol* 193:611, 2005

Johnson MJ, Paine LL, Mulder HH, et al: Population differences of fetal biophysical and behavioral characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 166:138, 1992

Kaur S, Picconi JL, Chadha R, et al: Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *Am J Obstet Gynecol* 199:264.e1, 2008

Konje JC, Bell SC, Taylor DT: Abnormal Doppler velocimetry and blood flow volume in the middle cerebral artery in very severe intrauterine growth restriction: is the occurrence of reversal of compensatory flow too late? *BJOG* 108:973, 2001

Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JFR, et al: Fetal response to maternally administered morphine. *Am J Obstet Gynecol* 183:424, 2000

Lalor JC, Fawole B, Alfirevic Z, et al: Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000038, 2008

Laventhal NT, Dildy GA III, Belfort MA: Fetal tachyarrhythmia associated with vibroacoustic stimulation. *Obstet Gynecol* 101:116, 2003

Lawrence JR, Quardak EL, Lewis KF, et al: Introduction of cardiotocograph monitoring improves birth outcomes in women with preeclampsia in Ghana. *Int J Gynaecol Obstet* 132(1):103, 2016

Lee CY, DiLoreto PC, O'Lane JM: A study of fetal heart rate acceleration patterns. *Obstet Gynecol* 45:142, 1975

جدول ۴-۱۷. میزان مرده زایی در هفته اول تست طبیعی		
مرکز تست جنین قبل از تولد		
تعداد	مرده زایی میزان / ۱۰۰۰	تست جنینی قبل از تولد
۵۸۶۱	۱/۹	تست بدون استرس
۱۲۶۵۶	۰/۳	تست استرس انقباض
۴۴۸۲۸	۰/۸	پرو فایل بیوفیزیکی
۵۴۶۱۷	۰/۸	پرو فایل بیوفیزیکی
تغییر یافته		
بعد از حذف ناهنجاری های کشنده و دلایل غیر قابل پیش بینی مرگ جنین مثل دکولمان یا حوادث بند ناف تصحیح شده اند.		

شدت بیماری مادر نیز در این امر نقش مهمی دارد. به طور کلی اغلب محققین توصیه می کنند که در اکثر بارداری های پرخطر، انجام تست بین هفته های ۳۲ تا ۳۴ بارداری آغاز شود. بارداری هایی که دچار عوارض شدیدی هستند، ممکن است نیاز به تست های زودرس در هفته های ۲۶ تا ۲۸ داشته باشند. فاصله بین دو تست به طور قراردادی ۷ روز در نظر گرفته شده، ولی اغلب زمانی کمتر از این مقدار به کار می رود.

منابع

Abramowitz JS, Sheiner E: Ultrasound of the placenta: a systemic approach. Part II: function assessment (Doppler). *Placenta* 29(11):921, 2008

Alanne L, Hoffren J, Haapsamo M, et al: Effect of sildenafil citrate on fetal central hemodynamics and placental volume blood flow during hypoxemia in a chronic sheep model. Abstract No. 25. Presented at the 37th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, January 23-28, 2017

American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145, July 2014, Reaffirmed 2016

Badalian SS, Chao CR, Fox HE, et al: Fetal breathing-related nasal fluid flow velocity in uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 169:563, 1993

Baschat AA: Opinion and review: Doppler application in the delivery timing in the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:118, 2004

Baschat AA, Cosmi E, Bilardo C, et al: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 109:253, 2007

Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al: Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:199, 2004

Bourgeois FJ, Thiagarajah S, Harbert GM Jr: The significance of fetal heart rate decelerations during nonstress testing. *Am J Obstet Gynecol* 150:213, 1984

Brown R, Patrick J: The nonstress test: how long is enough? *Am J Obstet Gynecol* 141:646, 1981

Clark SL, Sabey P, Jolley K: Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 160:694, 1989

Cousins LM, Poeltler DM, Faron S, et al: Nonstress testing at ≤ 32.0 weeks gestation: a randomized trial comparing different assessment criteria. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):311.e1, 2012

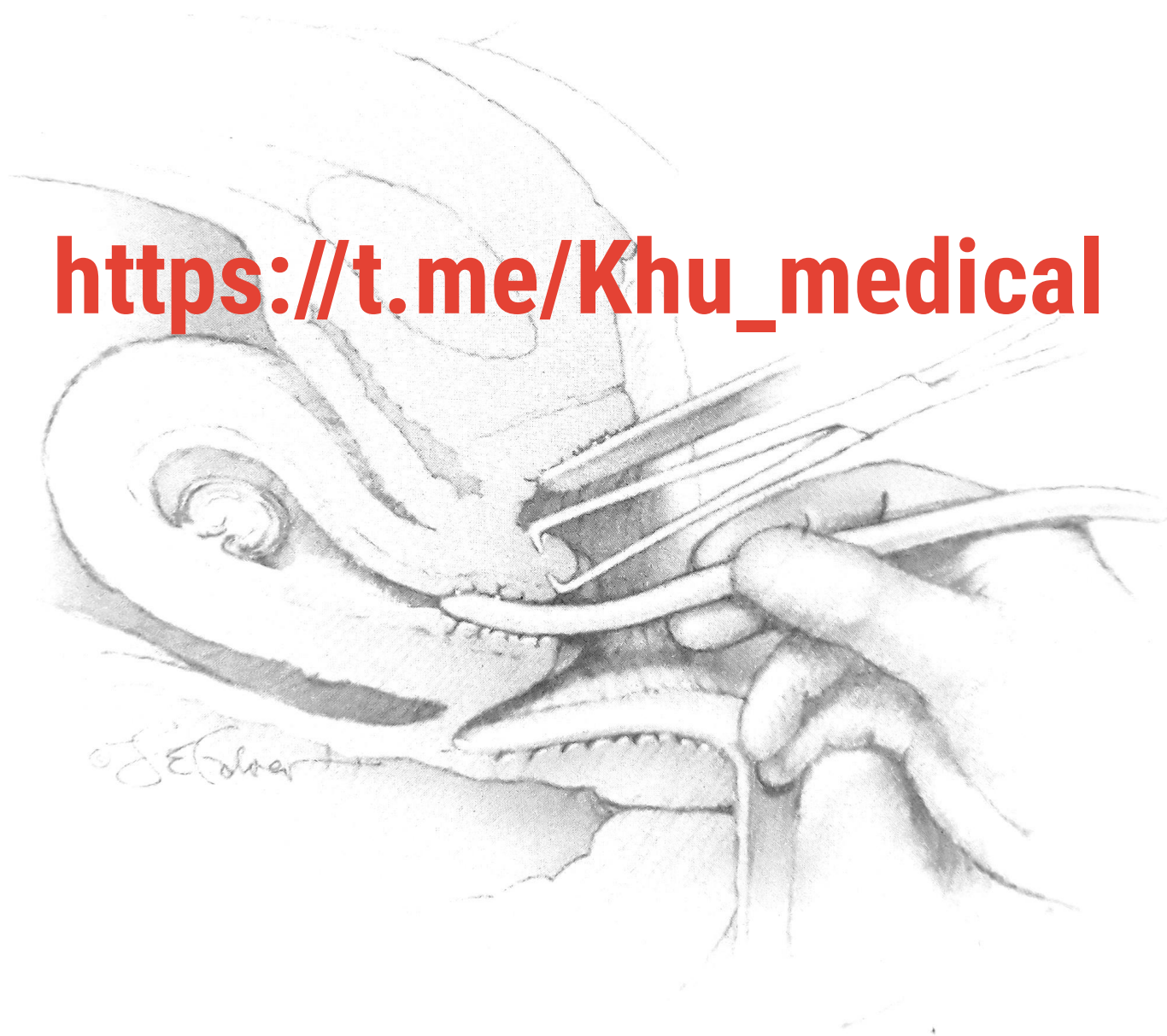
بخش ۶

عوارض زودرس بارداری



@khu_medical

https://t.me/Khu_medical



فصل ۱۸



@khu_medical

سقط

گزینه‌های طبی و جراحی است و ارائه‌دهنده می‌بایست به این روش آگاهی داشته باشد و عوارض احتمالی آنها را بداند.

نامگذاری

سقط، ختم خودبخود یا القا شده بارداری قبل از کسب قابلیت حیات جنین است. بنابراین، مناسب است که دو اصطلاح abortion و miscarriage به جای یکدیگر استفاده شوند. اما، استفاده معمول از *abortion* توسط وکلا و قضات به ختم عمدی بارداری اشاره دارد و بسیاری افراد استفاده از *miscarriage* را برای سقط‌های خودبخودی ترجیح می‌دهند. در مقابل، سقط القایی، ختم بارداری محتوی جنین زنده به روش طبی یا جراحی است که در این حالت جنین قابلیت حیات ندارد. اصطلاحاتی که برای تعریف قابلیت حیات مستقل جنین و در نتیجه جنین سقط شده استفاده می‌شوند، در سازمان‌های معتبر متفاوت هستند. اساساً مرکز ملی آمار سلامت، مراکز پیشگیری و کنترل بیماری، و سازمان بهداشت جهانی، همگی سقط را به خاتمه‌ی بارداری قبل از هفته ۲۰، یا تولد جنینی با وزن کمتر از ۵۰۰ گرم تعریف می‌کنند. با این حال، گاهی این معیارها متناقض هستند؛ به دلیل اینکه وزن یک جنین ۲۰ هفته‌ای به طور متوسط ۳۲۰ گرم است، در حالی که ۵۰۰ گرم، وزن متوسط جنین‌های ۲۲ تا ۲۳ هفته‌ای است (Moore، ۱۹۹۷). سردرگمی بیشتر ممکن است ناشی از معیارهای برگرفته از قوانین ایالتی باشد که سقط را از این نیز گسترده‌تر تعریف کرده‌اند.

پیشرفت تکنولوژی، ترمینولوژی متداول سقط را از پایه دگرگون کرده است. مثلاً، اندازه‌گیری دقیق غلظت گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG)، تشخیص بارداری‌ها در مراحل بسیار اولیه را میسر می‌کند. همچنین سونوگرافی ترانس واژینال

نامگذاری

سقط خودبخودی در سه ماهه اول

طبقه‌بندی بالینی سقط خودبخودی

سقط مکرر

سقط در سه ماهه دوم

عدم کفایت سرویکس

سقط القایی

روش‌های سقط در سه ماهه اول

روش‌های سقط در سه ماهه دوم

در ماه‌های ابتدایی بارداری، خروج خودبخود تخم (حاملگی) تقریباً همیشه با مرگ جنین همراه است. به همین دلیل، ملاحظات سبب‌شناسی سقط عملاً به تعیین علت مرگ جنین می‌پردازد. در ماه‌های آخر، از سوی دیگر، جنین اغلب زنده متولد می‌شود و عوامل دیگری برای توضیح علت زایمان مطرح می‌شوند.

J. Whitridge Williams (1903)

در ابتدای بارداری، سقط پدیده‌ای شایع است. بیشتر سقط‌های زودرس به دلیل ناهنجاری‌های ژنتیکی و یا دلایل نامشخص رخ می‌دهند. بنابراین، فرصت برای پیشگیری در حال حاضر کم است. خانم‌هایی که دچار سقط دیررس می‌شوند و یا سقط عودکننده دارند احتمال بیشتر برای وجود یک دلیل تکراری برای سقط آنها وجود دارد که می‌بایست شناخته شود. در نقطه مقابل این سقط‌های خودبخودی، ختم بارداری ممکن است انتخاب شود. برای سقط القایی و سقط خودبخودی، هر دو، درمان شامل

تحریک انقباضات رحم و دفع می‌شوند. یک ساک حاملگی سالم معمولاً پر از مایع است. سقط فاقد جنین (*anembryonic miscarriage*) هیچ جزء قابل تشخیصی ندارد. با دقت کمتر، (*miscarriage*) هیچ جزء قابل تشخیصی ندارد. با دقت کمتر، اصطلاح حاملگی پوچ^۴ استفاده می‌شود (Silver, ۲۰۱۱). اصطلاحات دیگر سقط جنین (*embryonic miscarriage*) است که اغلب نشاندهنده ناهنجاری تکاملی رویان، جنین، کیسه زرده و جفت است. در مقابل، در سقط‌هایی که پس از سه ماهه نخست رخ می‌دهند، جنین معمولاً پیش از دفع نمرده است؛ به همین دلیل، باید به دنبال دیگر علل بود.

■ بروز

میزان سقط براساس مطالعات جمعیتی متفاوت است. در سن بارداری ۵ تا ۲۰ هفته، میزان بروز از ۱۱ تا ۲۲ درصد متغیر است و در هفته‌های اول بیشتر است (Ammon Avalos, ۲۰۱۲). Wilcox و همکاران وی (۱۹۸۸)، ۲۲۱ زن سالم را طی ۷۰۷ چرخه قاعدگی بررسی نمودند. آنها دریافتند که ۳۱ درصد از بارداری‌ها پس از لانه‌گزینی از دست می‌روند. آنها از آزمون‌هایی بسیار اختصاصی جهت کشف غلظت‌های پایین β -hCG در سرم مادر، استفاده کردند و گزارش دادند که دو سوم از این موارد از لحاظ بالینی علامتی ندارند (Clinically silent). و زودرس هستند. در حال حاضر، برخی از عوامل شناخته شده‌اند که بر سقط‌های خودبه‌خودی که از نظر بالینی آشکار هستند، تأثیر دارند؛ با این حال، معلوم نیست که آیا این عوامل بر سقط‌هایی که از نظر بالینی خاموش هستند نیز تأثیر دارند یا خیر.

■ عوامل جنینی

در بین تمام سقط‌ها، تقریباً نیمی از موارد، سقط‌های یوپلوئید هستند که کمپلمان کروموزومی نرمال را تشکیل می‌دهند. نیم دیگر، ناهنجاری کروموزومی دارند. کاریوتیپ بافتی در درجه اول تشخیص دهنده است، حتی با انجام روش‌های سیتوژنتیک جدیدتر این درصد ثابت می‌ماند (Jenderny, ۲۰۱۴). آنچه قابل توجه است اینکه ACOG (۲۰۱۶d) استفاده روتین از بررسی ریزآرایه کروموزومی (CMA) را در بافت‌های جنینی سه ماهه اول توصیه نمی‌کند. ولی، این سازمان‌ها و انجمن آمریکایی طب

شاهده بهتر بارداری‌های ناموفق را مقذور می‌سازد ولی رصدها براساس این اصطلاحات متفاوت خواهد بود: (۱) بارداری پوچ در مواردی که هیچ محصول بارداری در سونوگرافی دیده می‌شود. (۲) بارداری که در مواردی به کار می‌رود که ساک بارداری وجود دارد ولی فاقد رویان است و (۳) مواردی که رویان مرده دیده می‌شود (Silver, ۲۰۱۱؛ Kolte, ۲۰۱۵). به علاوه، سازگاری برای اصطلاح از دست رفتن زودرس بارداری^۱ وجود دارد. امروزه، ACOG (۲۰۱۷c) این اصطلاح را در مواردی که بارداری داخل رحمی (IUP) با جنین فاقد قابلیت حیات وجود دارد به کار می‌برد، چه ساک بارداری خالی باشد و چه ساک بارداری محتوی رویان یا جنین با فعالیت قلبی منطبق بر هفته ۱۳^{۲۷} بارداری باشد. در اصطلاحات بالینی دیگر، سقط خودبه‌خودی (*Spontaneous abortion*) شامل تهدید به سقط، سقط‌های اجتناب‌ناپذیر، ناقص، کامل و فراموش شده^۲ می‌شود. هر یک از این انواع، زمانی که با عفونت نیز همراه شود، در دسته سقط‌های عفونی قرار می‌گیرد. سقط مکرر (*Recurrent abortion*). به شیوه‌های مختلفی تعریف شده است؛ اما منظور از آن، زنان مبتلا به سقط‌های خودبه‌خود تکرارشونده است.

سایر تعاریف به افتراق بارداری‌های داخل رحمی از بارداری نابجا کمک می‌کنند. اصطلاح بارداری با محل نامشخص (PUL)^۳ نشان دهنده بارداری است که با آزمایش hCG مشخص شده است ولی در سونوگرافی محل آن تأیید نشده است. در این متن، ۵ مشخصه برای بارداری در مراحل اولیه پیشنهاد می‌شود: بارداری نابجای قطعی، بارداری نابجای احتمالی، PUL، IUP احتمالی و IUP قطعی (۲۰۱۱، Barnhart). روش‌های تشخیصی و درمانی برای بارداری نابجا در فصل ۱۹ توضیح داده شده‌اند.

سقط‌های خودبه‌خودی در سه ماهه اول

■ روند بیماری‌زایی

پیش از ۸۰ درصد از سقط‌های خودبه‌خودی، در ۱۲ هفته نخست بارداری روی می‌دهند. در سقط‌های سه ماهه نخست، مرگ جنین یا رویان تقریباً همیشه پیش از دفع خودبه‌خودی آن رخ می‌دهد. مرگ معمولاً با خونریزی به درون سیدوای قاعده‌ای، همراه است. پس از آن، بافت‌های مجاور نکروز شده و سبب

1- Early pregnancy loss 2- Missed abortion
3- pregnancy of unknown location
4- blighted ovum

می‌گیرد. به طور خاص سقط‌های یوپلوئید در هفته ۱۳ بیش از هر زمان دیگری مشاهده می‌شوند. (Kajii, ۱۹۸۰) علاوه بر این، میزان بروز سقط‌های یوپلوئید، بعد از ۳۵ سالگی مادر به میزان قابل توجهی بالا می‌رود (Stein, ۱۹۸۰).

عفونت‌ها

برخی از ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌های شایعی که یک انسان عادی را مورد تهاجم قرار می‌دهند، می‌توانند بخش جفتی - جنینی را به وسیله ارگانیسم‌های منتقله از راه خون، آلوده کنند. سایر عوامل ممکن است از طریق عفونت دستگاه ادراری تناسلی یا کلونیزاسیون در آن، سبب یک عفونت موضعی شوند. با این حال، علی‌رغم ابتلا به عفونت‌های متعدد در دوران بارداری، که در فصل ۶۴ و ۶۵ بحث شده، این عوامل به ندرت سبب سقط زودرس می‌شوند.

اختلالات طبی

بعضی از اختلالات احتمالاً با میزان بالاتری از سقط زودرس مرتبط هستند که در فصول مربوطه بحث خواهد شد. خطرات قابل توجه با دیابت کنترل نشده، چاقی، بیماری تیروئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک مرتبط هستند. در این موارد و نیز سایر موارد، میانجی‌های التهابی حضور دارند (Sjaard, ۲۰۱۶; Kalagiri). گرچه ترومبوفیلی قبلاً با پیامدهای گوناگون بارداری ارتباط داشت، بیشترین ارتباط احتمالی با آن رد شده است (ACOG, ۲۰۱۷c).

سرطان

دوزهای درمانی پرتو بدون شک سبب سقط می‌شوند؛ اما دوزی که باعث سقط جنین می‌شود، هنوز به طور دقیق مشخص نشده است، دوزها در فصل ۴۶ مطرح شده‌اند.

تأثیر شیمی‌درمانی بر وقوع سقط هنوز به خوبی مشخص نشده است (فصل ۱۲). وضعیت زنانی که در اوایل یک بارداری طبیعی، تحت درمان با متوترکسات قرار می‌گیرند، بسیار نگران‌کننده است بعداً توضیح داده می‌شود. در زنانی که پس از درمان سرطان به وسیله رادیوتراپی ناحیه شکم و پریته زنده می‌مانند، ممکن است خطر سقط بیشتر باشد که در فصل ۶۳ توضیح داده شده است.

باروری و تولیدمثل (۲۰۱۲) در صورتی که آنالیز سیتوزنتیک را در مراقبت آینده جنین تغییر ایجاد کند، آن را ارزش‌گذاری می‌کند. میزان سقط و نیز ناهنجاری کروموزومی با افزایش سن بارداری کاهش پیدا می‌کند (Eiben, ۱۹۹۰; Ammon, ۲۰۱۲; Avalos). Kajii و همکارانش (۱۹۸۰) دریافتند که ۷۵ درصد از سقط‌های کروموزومی غیرطبیعی در ۸ هفته نخست رخ می‌دهند. در این میان، ۹۵٪ از ناهنجاری‌های کروموزومی، ناشی از خطا در گامتوزن مادری و ۵٪ مربوط به خطاهای پدری می‌باشند (۱۹۸۰, Jacobs). شایع‌ترین ناهنجاری‌ها شامل تریزومی است که در ۵۰ تا ۶۰ درصد موارد یافت می‌شود. سپس مونوزومی X در ۹ تا ۱۳ درصد موارد و تریپلوئیدی در ۱۱ تا ۱۲ درصد موارد شیوع دارد (Eiben, ۱۹۸۰; Jenderny, ۲۰۱۴).

اغلب تریزومی‌ها ناشی از جدانشدن منفرد (*isolated nondisjunction*) هستند، و میزان آنها با افزایش سن مادر، بیشتر می‌شود (Boué, ۱۹۷۵). تریزومی‌های اتوزومی ۱۳، ۱۶، ۱۸، ۲۱ و ۲۲ از بقیه شایع‌تر هستند. در ۲-۴٪ از زوج‌هایی که سابقه سقط‌های مکرر دارند، بازآرایی ساختاری متعادل کروموزوم در یک زوج مشاهده می‌شود.

مونوزومی X ($45,X$) که شایع‌ترین ناهنجاری کروموزومی اختصاصی است، باعث بروز سندرم ترنر می‌شود. این سندرم معمولاً منجر به سقط می‌شود ولی نوزاد زنده مؤنث دیده شده است (فصل ۱۳). در مقابل، مونوزومی اتوزومال نادر بوده و با حیات منافات دارد.

تریپلوئیدی اغلب با دژنراسیون هیدروپیک یا مولار جفت همراه است (فصل ۲۰). جنین‌هایی که درون یک مول‌هیداتیفرم ناکامل هستند، اغلب دچار سقط زودرس می‌شوند، ولی تعداد اندکی که بیشتر دوام می‌آورند همگی دارای بدشکلی‌های عمده هستند. سن بالای مادر یا پدر، احتمال بروز تریپلوئیدی را بالا نمی‌برد. جنین تریپلوئیدی به ندرت زنده به دنیا می‌آید و اغلب در اوایل بارداری سقط می‌شود.

■ عوامل مادری

در سقط جنین‌هایی که از نظر کروموزومی نرمال هستند، عوامل مادری نقش دارند. علل سقط‌های یوپلوئید به درستی مشخص نیست، گرچه انواع اختلالات طبی، شرایط محیطی و ناهنجاری‌های تکاملی ذکر شده‌اند.

سقط‌های یوپلوئید نسبت به آنوپلوئیدها دیرتر صورت

اقدامات جراحی

خطر سقط ناشی از جراحی به خوبی بررسی نشده است. اما همانطور که در فصل ۴۶ بحث شده است، به نظر نمی‌رسد که جراحی شکمی یا لگنی بدون عارضه در اوایل بارداری، موجب افزایش خطر سقط شود (Mazze, ۱۹۸۹). تومورهای تخمدانی را عموماً می‌توان بدون آنکه سبب سقط شوند، خارج کرد. یک نتایج مهم، شامل برداشتن زودرس کیست جسم زرد یا تخمدانی است که جسم زرد در آن قرار دارد. در صورتی که این عمل پیش از هفته ۱۰ بارداری صورت گیرد، بایستی پروژسترون مکمل تجویز شود. مکمل‌ها در فصل ۶۳ توضیح داده شده‌اند. ضربه به ندرت سبب سقط در سه ماهه نخست می‌شود، و با وجود اینکه بیمارستان Parkland یک مرکز ترومای شلوغ است، اما این‌گونه سقط‌ها در آن شایع نیست. ضربه‌ی شدید (خصوصاً اگر به شکم وارد شود) می‌تواند سبب مرگ جنین شود، و احتمال وقوع آن با پیشرفت بارداری افزایش می‌یابد (فصل ۴۷).

تغذیه

به نظر نمی‌رسد که کمبود یک ماده‌ی غذایی خاص، یا کمبود متوسط تمامی مواد غذایی، سبب افزایش خطر سقط شود. حتی در موارد بسیار شدید (مثل استفراغ و خیم دوران بارداری) نیز سقط نادر است. کیفیت رژیم غذایی ممکن است در سقط نقش داشته باشد، آنچنان که خطر سقط در خانم‌هایی که از رژیم غذایی غنی از میوه‌ها، سبزیجات غلات کامل، روغن‌های گیاهی و ماهی استفاده می‌کنند، کاهش می‌یابد (Gaskins, ۲۰۱۵). درخصوص وزن مادر، کاهش وزن با خطر بیشتر سقط همراه نیست (Balsells, ۲۰۱۶). اما، همانطور که در فصل ۴۸ توضیح داده شد، چاقی می‌تواند میزان از دست رفتن بارداری را افزایش دهد.

عوامل اجتماعی و رفتاری

سبک‌هایی از زندگی که مشهور به تأثیر داشتن در افزایش خطر سقط هستند، غالباً با مصرف طولانی‌مدت و زیاد مواد قانونی مرتبط‌اند. بر مصرف‌ترین این مواد، الکل است که تأثیرات تراتوژنیک بالقوه آن در فصل ۱۲ شرح داده شده است. با این حال، افزایش خطر سقط، تنها در صورت مصرف منظم و زیاد آن دیده می‌شود (Avalos, ۲۰۱۴; Feodor Nilson, ۲۰۱۴). حداقل ۱۰ درصد از زنان باردار به مصرف سیگار اعتراف

می‌کنند (مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، ۲۰۱۶). گرچه اثبات نشده است، اما حدس زده می‌شود که سیگار می‌تواند سبب سقط زودرس شود (Pineles, ۲۰۱۴). تأثیرات نامطلوب مواد غیرقانونی در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند. افراط در مصرف کافئین (گرچه به خوبی مشخص شده است) با افزایش خطر سقط مرتبط دانسته شده است. گزارش‌هایی مبنی بر افزایش ملایم خطر سقط، در صورت مصرف روزانه‌ی تقریباً ۵ فنجان قهوه (حدود ۵۰۰ mg کافئین) وجود دارد (Cnattingus, ۲۰۰۰; Klebanoff, ۱۹۹۹). در مطالعات، مصرف متوسط کافئین (کمتر از ۲۰۰ mg در روز) خطر سقط را افزایش نداد (Savitz, ۲۰۰۸; Weng, ۲۰۰۸). در مقابل، در یک مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر که بر روی بیش از ۵۱۰۰ خانم باردار انجام شد، کافئین در سقط تأثیر داشت ولی این ارتباط به‌صورت دوز - پاسخ نبود (Hahn, ۲۰۱۵). در حال حاضر کالچ متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶) به این نتیجه رسیده است که احتمالاً مصرف متوسط کافئین از عوامل خطر ساز اصلی برای سقط نمی‌باشد و هرگونه خطر مرتبط با مصرف زیاد آن نیز نامشخص است.

عوامل شغلی و محیطی

احتمال می‌رود سموم محیطی از جمله بیس فنول A، فتالات‌ها، پلی کلر دی‌فنیل و دی‌کلرودی‌فنیل‌تری کلرواتان (DDT) با سقط مرتبط باشند (Krieg, ۲۰۱۶). مطالعات در خصوص ارتباط بین مواجهه با سموم شغلی و خطر سقط، از این نیز کمتر است. Lawson و همکارانش (۲۰۱۲) با انجام یک مطالعه‌ی تکمیلی به نام مطالعه‌ی سلامت پرستاران ۲، در پرستارانی که با داروهای ضد سرطان، عوامل استریل‌کننده و پرتو X مواجهه داشته‌اند، افزایش خفیف خطر سقط را گزارش کردند. در میان دستیاران دندان پزشکی که روزانه ۳ ساعت یا بیشتر در مطب‌های فاقد تهویه با نیتروژ اکسید مواجهه داشته‌اند نیز، افزایش خطر سقط مشاهده شده است (Boivin, ۱۹۹۷).

■ عوامل پدری

افزایش سن پدر به طور چشم‌گیری سبب افزایش خطر سقط می‌شود (de la Rochebrochard, ۲۰۰۳). در مطالعه‌ی پری‌ناتال اورشلیم، این خطر در سن زیر ۲۵ سال حداقل بود و پس از آن در ۵۰ سال به طور فزاینده‌ای افزایش می‌یافت (۲۰۰۶).

Kleinhaus). علت این ارتباط به خوبی مشخص نشده است ولی باهجرای های کروموزومی اسپرم احتمالاً در این مورد نقش دارند (Sartorius, ۲۰۱۰).

■ طبقه بندی بالینی سقط خود به خودی تهدید به سقط

تشخیص بالینی تهدید به سقط، زمانی صورت می گیرد که در ۲۰ هفته نخست بارداری، ترشح خونی واژینال یا خونریزی از درون دهانه بسته رحم رؤیت شود. خونریزی اوایل بارداری، باید از خونریزی ناشی از لانه گزینی که برخی از زنان در زمان مورد انتظار برای قاعدگی مشاهده می کنند، افتراق داده شود. تقریباً یک چهارم از زنان در اوایل بارداری به خونریزی هایی که از لحاظ بالینی زیاد محسوب می شود، دچار می شوند؛ این خونریزی ها ممکن است روزها یا هفته ها ادامه داشته باشد. این موارد ممکن است با احساس ناراحتی در ناحیه سوپراپوبیک، کرامپ های خفیف، احساس فشار در لگن، یا کمردرد پایدار همراه باشد. از بین علانم، خونریزی تاکنون قابل پیش بینی ترین عامل خطر برای سقط است.

همان طور که در جدول ۱-۱۸ نیز نشان داده شده است، حتی اگر در پی خونریزی اولیه، سقط رخ ندهد، خطر نتایج نامطلوب در ادامه بارداری افزایش می یابد. در این میان، بیشترین خطرات مربوط به زایمان زودرس است. Weiss و همکاران (۲۰۰۴) خطرات جدی تری را برای عوارض جانبی در انتهای بارداری در صورتی که خونریزی اولیه شدیدتر باشد، مورد توجه قرار دارند. در مقایسه با مواردی که خونریزی وجود ندارد، زنانی که دچار خونریزی سه ماهه اول در ابتدای بارداری می شوند، در بارداری دوم میزان عود بیشتری دارند (Lykke, ۲۰۱۰).

تمام زنانی که در اوایل بارداری دچار خونریزی واژینال و درد می شوند، باید ارزیابی شوند. هدف اولیه، تشخیص بی درنگ بارداری نابجا و اندازه گیری پی در پی سطوح سرمی β -hCG و سونوگرافی ترانس واژینال است. از آنجا که این روش ها برای تعیین مرگ یا محل جنین در مراحل اولیه ۱۰۰ درصد دقیق نیستند، معمولاً تکرار ارزیابی ضروری است. در مواردی که جنین سالم و درون رحم قرار دارد، سطح سرم β -hCG باید هر ۴۸ ساعت حداقل ۵۳ تا ۶۶ درصد افزایش یابد (Barnhart, ۲۰۰۴؛ Kadar, ۱۹۸۲). نشانگر دیگری که کمتر استفاده می شود، پروژسترون است. اگر غلظت سرمی پروژسترون از ۵ ng/mL

جدول ۱-۱۸. عوارض نامطلوبی که در زنان دچار تهدید به سقط افزایش می یابد.

مادری	پری ناتال
جفت سرراهی	پاره شدن پره ترم پرده ها
کنده شدن جفت	تولد پره ترم
کندن جفت با دست	شیرخوار با وزن کم هنگام تولد
وضع حمل به روش سزارین	محدودیت رشد جنینی
	مرگ در دوره جنینی و نوزادی

کمتر باشد نشان دهنده جنین در حال مرگ و در صورتی که سطح پروژسترون بیشتر از ۲۰ ng/mL باشد حاکی از یک بارداری سالم است (Daily, ۱۹۹۴).

از سونوگرافی ترانس واژینال برای تشخیص محل بارداری و تعیین زنده بودن جنین استفاده می شود. اگر این کار ممکن نباشد، تشخیص، بارداری با محل نامشخص (PUL) خواهد بود و مراقبت پیاپی برای خانم هایی که از نظر بالینی پایدار باشند، انجام می شود. کیسه حاملگی (تجمعی از مایع بدون اکو، که نشان دهنده حفره آگزیوسلومیک است) ممکن است در هفته ۴/۵ دیده شود (تصویر ۳-۹). به طور کلی انتظار می رود که سطح β -hCG در این زمان، ۲۰۰۰-۱۵۰۰ mIU/mL باشد (Benhart, ۱۹۹۴؛ Timor-Tritsch, ۱۹۸۸). Connolly و همکارانش (۲۰۱۳) مشاهده کردند که این مقدار می تواند تا ۳۹۰ mIU/mL کاهش یابد، اما آنها به این نکته نیز اشاره کردند که برای تشخیص کیسه حاملگی در مواردی که احتمال حاملگی داخل رحمی تک قلوئی با قابلیت حیات وجود دارد، ممکن است حد آستانه ای به بزرگی ۳۵۰۰ mIU/mL لازم باشد.

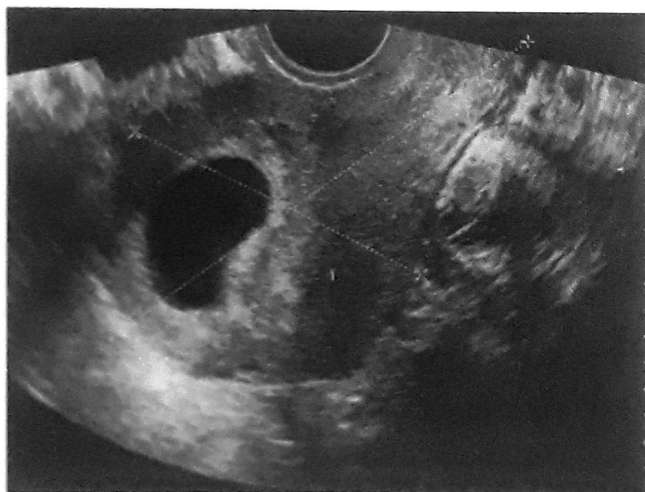
هشدار دیگر این است که کیسه حاملگی ممکن است مشابه دیگر تجمعات مایع درون رحم به نظر برسد (پدیده ای که کیسه حاملگی کاذب نامیده می شود) (تصویر ۴-۱۹). این کیسه کاذب ممکن است در بارداری نابجا نیز دیده شود و با دیده شدن کیسه زرده رد کردن آن آسان می شود. به طور معمول، کیسه زرده در هفته ۵/۵ دیده می شود و متوسط قطر کیسه حاملگی ۱۰ mm است. بنابراین، اگر هنوز کیسه زرده دیده نشده است، اعلام تشخیص حاملگی رحمی باید با احتیاط صورت گیرد (کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا، ۲۰۱۶).

جدول ۲-۱۸، درصد کاهش سطوح سرمی ابتدایی β -hCG به دنبال سقط کامل خودبخودی

درصد کاهش ^۱			
درصد انتظار تا روز دوم	درصد انتظار تا روز چهارم (حداقل %)	درصد انتظار تا روز هفتم (حداقل %)	β -hCG ابتدایی (mIU/mL)
۶۸ (۱۲)	۷۸ (۲۶)	۸۸ (۳۴)	۵۰
۶۸ (۱۶)	۸۰ (۳۵)	۹۰ (۴۷)	۱۰۰
۷۰ (۲۲)	۸۳ (۴۵)	۹۳ (۶۲)	۳۰۰
۷۱ (۲۴)	۸۴ (۵۰)	۹۴ (۶۸)	۵۰۰
۷۲ (۲۸)	۸۶ (۵۵)	۹۵ (۷۴)	۱۰۰۰
۷۴ (۳۱)	۸۸ (۶۰)	۹۶ (۷۹)	۲۰۰۰
۷۴ (۳۳)	۸۸ (۶۳)	۹۶ (۸۱)	۳۰۰۰
۷۵ (۴۴)	۸۹ (۶۴)	۹۷ (۸۳)	۴۰۰۰
۷۵ (۳۵)	۸۹ (۶۶)	۹۷ (۸۴)	۵۰۰۰

۱. کاهش درصدی به صورت کاهش انتظاری داده می شود.

حداقل کاهش انتظاری که در پراتر داده شد. براساس صدک ۹۵ است. کاهش های کمتر از این میزان حداقل نشانه دهنده باقی ماندن تروفوبلاست داخل رحمی یا خارجی رحمی است.



تصویر ۱-۱۸. سونوگرافی ترانس واژینال یک کیسه بدون اکوی بزرگ محتوی بارداری فاقد جنین را نشان می دهد؛ کولیس ها طول ضخامت قدامی خلفی رحم را در صفحه سائیتال مشخص کرده اند.

جدول ۳-۱۸، دستورالعمل های تشخیص از دست رفتن

رودرس بارداری^۱

یافته های سونوگرافی

$CRL \geq 7mm$ و فاقد ضربان قلب

$MSD \geq 25mm$ و رویان وجود ندارد.

سکن اولتراسوند اولیه نشانه دهنده ساک بارداری و کیسه زرده است و بعد از ۱۱ روز و بیشتر از سن بارداری هیچ رویانی با ضربان قلب دیده نمی شود. سکن اولتراسوند اولیه نشانه دهنده ساک بارداری فاقد کیسه زرده است و بعد از ۲ هفته و بیشتر از سن بارداری هیچ رویانی با ضربان قلب مشاهده نمی شود.

روش ها

اولتراسونوگرافی ترانس واژینال بر ترانس ابدومینال ارجح است.

تصویربرداری M-mode برای اندازه گیری و ثبت ضربان قلب به کار می رود.

اولتراسونوگرافی داپلر برای ارزیابی رویان طبیعی در مراحل اولیه به کار می رود.

۱. انجمن رادیولوژیست ها در اولتراسوند؛ کالج آمریکایی رادیولوژی.

CRL= طول سری - ذمی

MSD= متوسط قطر ساک

برای مدیریت تهدید به سقط نظارت روش درست است. برای درمان سقط تهدید شده مسکن‌های دارای استامینوفن، به برطرف کردن ناراحتی ناشی از کرامپ کمک می‌کنند. معمولاً توصیه به استراحت در بستر می‌شود. گرچه نتایج را بهبود نمی‌بخشد، اما باید همتوکزیت و نوع گروه خونی تعیین شود. در صورتی که آنمی یا هیپولمی چشمگیر باشد، معمولاً تخلیه رحم توصیه می‌شود. در این گونه موارد که جنین زنده است، برخی از متخصصین تزریق خون و معاینه‌ی بیشتر را انتخاب می‌کنند.

سقط ناکامل

خونریزی که در پی کنده شدن کامل جفت یا بخشی از آن، و اتساع دهانه‌ی سرویکس رخ می‌دهد، سقط ناکامل نامیده می‌شود. پیش از هفته ۱۰، جفت و جنین اغلب به همراه هم دفع می‌شوند، اما بعد از این زمان، آنها به طور جداگانه دفع می‌گردند. بنابراین بافت ممکن است تماماً در رحم باقی بمانند، یا آنکه بخشی از آنها از طریق سرویکس بیرون بزنند. جفت باقی‌مانده به سادگی به حالت شل در داخل کانال سرویکس قرار دارد و به همین خاطر، می‌توان آن را به راحتی به کمک فورسپس حلقوی بیرون کشید. در مقابل، گزینه‌های درمانی سقط ناکامل عبارتند از: کورتاژ، درمان انتظاری، یا میزوپروستول (سیتوتک) که پروستاگلاندین E_1 (PGE_1) است (Kim, ۲۰۱۷). دو روش آخر در زنانی که از نظر کلینیکی پایدار نیستند یا عفونت رحمی دارند به تعویق انداخته می‌شود.

هر انتخابی ریسک‌ها و مزایای خودش را دارد که عفونت و نیاز به تزریق خون در هر سه ناشایع است. با این حال میزوپروستول و درمان انتظاری، با خونریزی غیرقابل پیش‌بینی همراه هستند و بعضی از خانم‌ها تحت کورتاژ غیر برنامه‌ریزی شده قرار می‌گیرند. درمان انتظاری در سقط ناکامل خودبخودی میزان شکست حدوداً ۲۵ درصدی در بررسی‌های تصادفی داشته است (Nadarajah, ۲۰۱۴; Nielsen, ۱۹۹۹; Trinder, ۲۰۰۶). بعضی مطالعات مشاهده‌ای میزان شکست ۱۵-۱۰ درصد گزارش کرده‌اند. درمان طبی میزان شکست ۳۰-۵ درصد است. برای این هدف در خیلی از مطالعات میزوپروستول خوراکی $۶۰۰\mu g$ استفاده شده بود (ACOG, ۲۰۰۹). به صورت جایگزین دوز $۸۰۰\mu g$

واژینال یا $۴۰۰\mu g$ خوراکی یا زیر زبانی نیز مناسب است. در آخر کورتاژ معمولاً راه‌حلی سریع است که ۹۵-۱۰۰ موفق است. با این حال یک روش تهاجمی است و برای تمامی خانم‌ها الزامی نیست.

سقط کامل

گاهی اوقات ممکن است، تمامی محتویات حاملگی به طور کامل دفع شود و متعاقب آن دهانه سرویکس بسته شود. در این موارد سابقه خونریزی، درد کرامپی و خروج بافت یا جنین شایع است. توصیه می‌شود بیماران بافت دفع شده را با خود بیاورند؛ این بافت ممکن است شامل یک بارداری کامل، لخته‌های خون یا یک کست دسیدوایی باشد. کست دسیدوایی، لایه‌ای از اندومترיום به شکل حفره‌ی رحم است که وقتی نکروز شد شبیه یک کیسه روی هم خوابیده به نظر می‌رسد (تصویر ۲-۱۹).

اگر در میان آنچه دفع شده، کیسه حاملگی کامل تشخیص داده نشد، برای افتراق سقط کامل از تهدید به سقط و بارداری نابجا، از سونوگرافی واژینال استفاده می‌شود. یافته‌هایی که در خصوص سقط کامل، ارزش تشخیصی دارند، شامل یک اندومترיום با ضخامت حداقل بدون کیسه حاملگی است. با این حال، این یافته وجود یک بارداری رحمی در این اواخر را ضمانت نمی‌کند. Condous و همکارانش (۲۰۰۵) ۱۵۲ زن مبتلا به خونریزی شدید، و رحم خالی با ضخامت اندومترיום کمتر از ۱۵mm را گزارش کردند که در آنها سقط کامل تشخیص داده شد. متعاقباً ثابت شد که ۶ درصد از آنها بارداری خارج رحمی داشته‌اند. بنابراین، در مواردی که در ابتدا بارداری داخل رحمی بوده و سپس در ادامه بارداری حفره‌ی خالی مشاهده شود، نمی‌توان با اطمینان کامل تشخیص را سقط کامل اعلام کرد؛ مگر اینکه (۱) محصولات بارداری دیده شوند یا (۲) سونوگرافی با قاطعیت تأیید کند که ابتدا یک بارداری داخلی رحمی وجود داشته و سپس حفره خالی جایگزین آن شده است. در موارد مبهم، اندازه‌گیری پی‌اپی hCG سرم کمک‌کننده است. در سقط کامل، سطح hCG به سرعت کاهش می‌یابد (جدول ۲-۱۸).

روش فراموشی نشده

بر اساس جهت توصیف محصولات مرده‌ی بارداری که روزها بعد از زایمان زخمی یا دهانه‌ی سرویکس بسته باقی می‌ماندند، اکثر مرده‌ها است. تشخیص قبل از مداخله‌ی جراحی ضروری است. برای این دست رفتی IUP با قوه زنده را می‌گیرد. سونوگرافی رتلی و ژل‌تال لولس ابزار مورد استفاده است.

بر مبنای ۵ تا ۶ بارداری، رویان ۱ تا ۲ میلی‌متر مجاور کیسه زرد قرار می‌گیرد. (Daya, ۱۹۹۴). همانطور که در جدول ۱۸-۳ ثبت شده است، فقدان رویان در کیسه بارداری و قطر متوسط کیسه (MSD) $\leq 2\text{mm}$ مشخص کننده‌ی جنین مرده است (تصویر ۱۸-۱). فعالیت قلبی جنین معمولاً در هفته ۶ تا ۷/۵ تا CRL به اندازه ۱ تا ۵mm و MSD با اندازه ۱۳ تا ۸mm قبل از تشخیص است (Goldstein, ۱۹۹۲; Levi, ۱۹۹۰). آستانه $7\text{mm} \leq \text{CRL}$ بدون فعالیت قلبی نیز برای تشخیص غیرقابل صحت بودن جنین جنین استفاده می‌شود (۲۰۱۳, Doublilet, Preister). و همکارانش (۲۰۱۵) دستورالعمل‌های جدول ۱۸-۳ را اجرا کردند و این مقادیر آستانه CRL و MSD را تأیید کردند، اما، در مواردی که کیسه بارداری فاقد رویان یا کیسه زرده باشد و اندازه کمتر از ۱۴mm داشته باشد، آنها توصیه کردند که تشخیص غیرقابل صحت بودن جنین بعد از ۲ هفته گذاشته شود، به علاوه، به دلیل فقدان رویانی که قلب داشته باشد، MSD نمی‌تواند به دو برابر افزایش یابد.

حین انجام اسکن، به دلیل افزایش دمای ایجاد شده در بخش‌هایی که در تماس با پرتو ضربان‌دار داپلر قرار دارند، این روش تنها هنگامی استفاده می‌شود که برای اهداف تشخیصی دیگری لازم باشد. برای ثبت فعالیت قلب و اندازه‌گیری تعداد ضربان آن M-Mode به کار می‌رود (Lane, ۲۰۱۳). یافتن IUP و فعالیت قلبی میزان سقط متوالی را کاهش می‌دهد (۱۹۸۸, Sills).

علاوه بر پارامترهای تشخیصی جدول ۱۸-۳، سایر شاخص‌های ایمن‌تر سونوگرافیک حاکی از شکست زودرس بارداری است. اندازه‌های قطر کیسه زرده (قطر حلقه داخلی) برای هر سن بارداری در بارداری نرمال مقداری ثابت است. قطر کیسه زرده $\leq 6\text{mm}$ در بارداری‌های کمتر از ۱۰ هفته شک به شکست

بارداری را برمی‌انگیزد (Bordahl, ۲۰۱۰; Lindsay, ۱۹۹۲). ضربان قلب جنین در سه ماهه اول در هفته ۶ بارداری از ۱۱۰-۱۴۰ ضربه در دقیقه (bpm) به ۱۶۰-۱۷۰bpm در ۸ هفته بارداری افزایش پیدا می‌کند (Rauch, ۲۰۰۹; Achiron, ۱۹۹۱). ضربان قلب کندتر مطلوب نیست به خصوص اگر کمتر از ۸۵bpm باشد (Stefas, ۱۹۹۸; Laboda, ۱۹۹۱). جنین‌هایی که MSD کوچک دارند، حتی با وجود فعالیت قلبی ممکن است دچار اتلاف رویان شوند. به خصوص، اگر تفاوت بین مقادیر CRL و MSD کمتر از ۵mm باشد، نگران‌کننده است (Dickey, ۱۹۹۲; ۱۹۹۱, Bromley). نهایتاً، هماتوم زیرجفتی که در آن خون بین کوریون و دیواره رحمی تجمع پیدا می‌کند، اغلب همراه با موارد نهدید به سقط است. مطالعات از نظر ارتباط با از دست رفتن نهایی بارداری متناقض هستند (۲۰۱۱, Tuuli; ۱۹۸۹, Stabile; ۱۹۹۰, Pedersen). Bennett و همکاران (۱۹۹۶) اشاره کردند که خطر سقط با اندازه بزرگتر هماتوم، سن بالاتر مادر و خونریزی در سن بارداری ≥ 8 هفته ارتباط دارد.

بعد از تأیید سریع مرگ رویان یا جنین، تخلیه دارویی یا جراحی یا مشاهده‌ی انتظاری انجام می‌شود. مثل آنچه در سفت القایی بود، روش‌های غیرجراحی در مقابل خونریزی شدیدتر در جراحی، تهاجمی رفتار نمی‌کنند، زمان تکمیل شدن طولانی‌تر و میزان موفقیت کمتر دارند. از این روش‌ها، مراقبت بارداری، گزینه‌های پزشکی و جراحی را کم می‌کند و میزان شکست را از ۱۵ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد (Zhang, ۲۰۰۵; ۲۰۰۶, Trinder; ۲۰۰۲, Luise). همچنین، بین تشخیص شکست بارداری و سقط خودبخودی معمول چندین هفته فاصله وجود دارد.

میزوپروستول به صورت داروی جایگزین برای به تأخیر انداختن تخلیه رحم تجویز می‌شود. یک دوز $800\mu\text{g}$ از راه واژن دوز استاندارد این دارو است (ACOG, ۲۰۱۶). این دوز را می‌توان در ۱-۲ روز تکرار کرد و یک کارآزمایی بزرگ گزارش کرده است که ۲۲ درصد زنان به دوز دوم نیاز پیدا می‌کند (Zhang, ۲۰۰۵). به طور کلی، میزان شکست از ۱۵ تا ۴۰ درصد متفاوت است (Trinder, ۲۰۰۶; Petersen, ۲۰۱۴). برخلاف سقط القایی، اضافه کردن میفوپرستون ارزشی ندارد (۲۰۰۶, Zhang).

Stockheim). موارد منع مصرف همان‌هایی است که در قسمت سقط القایی توضیح داده شده و فهرست شده‌اند.

تأیید تکمیل سقط شامل شرح حال خونریزی سنگین و شدید، کرامپ و خروج بافت که به‌صورت جریان نزولی باشد؛ ضخامت کم اندومتر در سونوگرافی و افت سریع سطوح hCG سرمی است. در مورد ضخامت اندومتر هیچ اجماع و اتفاق نظری وجود ندارد که آستانه این ضخامت برای انجام مداخله‌های بیشتر چه میزان است.

سقط اجتناب‌ناپذیر

بارگی زودرس و قبل از موعد پرده‌های جنینی (PPROM) در سن بارداری که جنین قابل حیات نباشد، ۵٪ درصد بارداری‌ها را عارضه‌دار می‌کند (Hunter, ۲۰۱۲). بارگی می‌تواند خودبخود یا به‌دنبال پروسه‌های تهاجمی مثل آمنیوسنتز یا جراحی جنین باشد. عوامل خطر در بارگی خودبخود در بارداری غیرقابل حیات شامل PPROM قبلی، سابقه زایمان قبلی در سه ماهه دوم و مصرف تنباکو می‌باشد (Kilpatrick, ۲۰۰۶).

ریزش مایع از واژن که در معاینه با اسپکولوم استریل قابل مشاهده است، تشخیص را تأیید می‌کند. در موارد مشکوک، مایع آمنیوتیک در زیر میکروسکوپ نمای برگ سرخی پیدا کرده و یا $\text{pH} < 7$ دارد و یا اینکه در سونوگرافی الیگوهیدرآمنیوس مشاهده می‌شود (Sugibayashi, ۲۰۱۳). همچنین، پروتئین‌های مایع آمنیون میکروگلوبولین ۱- آلفای جفتی و پروتئین ۱- متصل شونده به فاکتور رشد انسولین که در فصل ۲۲ توضیح داده شده‌اند، قابل ارزیابی و اندازه‌گیری هستند (Doret, ۲۰۱۳).

در موارد ایاتروژنیک، نقایص معمولاً در رحم بوده و تمایل به بهبود خودبخود دارند، همچنین، توبی انسدادی^۱ (که اصطلاحاً آمنیوپچ^۲ گفته می‌شود) به‌دنبال القاء داخل آمنیونی پلاکت‌های خود فرد و کرایوپرسیپیتیت ایجاد می‌شود. در کاربردهای تحقیقاتی از این توبی برای بستن بعضی از نشت‌های جراحی استفاده می‌شود (Richter, ۲۰۱۳).

بارگی خودبخود در سه ماهه اول تقریباً همیشه با انقباضات رحمی یا عفونت رحمی همراه است و ختم بارداری معمولاً انجام می‌شود. در بعضی از موارد سه ماهه دوم که با درد، تب یا

خونریزی همراه نیست، مایع قبلاً بین آمنیون و کوریون تجمع کرده است. اگر این مورد مستند شود، فعالیت کاهش یافته و تحت نظر گرفتن بیمار منطقی است. بعد از ۴۸ ساعت اگر مایع آمنیون بیشتری کاهش نیافته باشد و در صورتی که خونریزی، کرامپ یا تب وجود نداشته باشد، بیمار فعالیت‌هایش را از سر گرفته و استراحت لگنی^۳ در منزل را ادامه می‌دهد.

اما، در PPROM خودبخود سه ماهه دوم در سن بارداری که جنین قابل حیات نیست، ۵۰-۴۰ درصد زنان در طی هفته اول و ۸۰-۷۰ درصد بعد از ۲ تا ۵ هفته زایمان خواهند کرد (۲۰۱۶). (ACOG). متوسط تأخیر ۲ هفته است (۲۰۱۶; Kibel, ۲۰۱۲). (Hunter). عوارض قابل ملاحظه مادری در PPROM با جنین غیرقابل حیات وجود دارد و شامل کوریوآمنیونیت، اندومتريت، سپسیس، جدا شدن جفت و جفت باقیمانده می‌باشد (۲۰۰۹). (Waters). در صورتی که خونریزی، کرامپ یا تب وجود داشته باشد، سقط اجتناب‌ناپذیر تلقی می‌شود و رحم تخلیه می‌گردد.

بدون این عوارض، درمان انتظاری در بیماری که به‌خوبی تحت مشاوره قرار گرفته یکی از روش‌هاست (ACOG, ۲۰۱۷f). بسیاری، به‌دلیل خطرات مادری و پیامدهای ضعیف نوزادی که قبلاً گفته شد، ختم بارداری را انتخاب می‌کنند. در مطالعات هم‌گروهی معاصر در PPROM کمتر از ۲۴ هفته، فقط حدود ۲۰ درصد جنین‌ها تا زمان ترخیص بیمارستان زنده می‌مانند (۲۰۰۷; Muris, ۲۰۰۸; Everest, ۲۰۱۶; Esteves). از بین نوزادان زنده مانده، ۵۰ تا ۸۰ درصد از عوارض درازمدت رنج می‌برند (۲۰۰۸; Pristauz, ۲۰۱۲; Miyazaki). طبقه‌بندی دیگر نتایج برحسب سن بارداری در فصل ۴۲ توضیح داده شده است. به‌طور کلی، در صورتی که PPROM با جنین غیرقابل حیات در انتهای بارداری رخ دهد، کمون طولانی‌تر است، پیش‌آگهی بهتر می‌باشد و الیگوهیدرآمنیوس وجود ندارد. مرگ و میر نوزادی اغلب به‌دلیل اختلال عملکرد ریه‌ای است که در صورت پایدار بودن الیگوهیدرآمنیوس میزان بالاتری دارد (Winn, ۲۰۰۰). تغییر شکل‌های جنینی به‌دلیل مایع آمنیوتیک کم رخ می‌دهد. آمیونفوزیون تحت بررسی است ولی اخیراً تحقیقاتی شده است

(Roberts, ۲۰۱۴).

اگر مراقبت انتظاری انتخاب شود، درمان در فصل ۴۲ توضیح داده شده است. آنتی بیوتیک‌ها به مدت ۷ روز تجویز می‌شوند تا دوره کمون را پوشش دهند. سایر موضوعات شامل کورتیکواستروئیدها برای بلوغ ریه جنین، نوروپروپیلاکسی با منیزیم سولفات، پیشگیری آنتی بیوتیکی استرپتوکوک گروه B، توکولیتیک‌ها و احیاء نوزادان می‌باشد. بعد از بستری اولیه، بیمار با دستورالعمل‌های نظارت دقیق برای کنترل عوارض تا وقتی جنین قابلیت زنده ماندن پیدا کند (که در آن زمان بستری مجدد معمولاً انجام می‌شود)، ترخیص می‌گردد (ACOG, ۲۰۱۶f). در بارداری‌های بعدی، خطر تولد زودرس مجدد جدی است و در یک مطالعه هم‌گروهی، این میزان تقریباً به ۵۰ درصد رسیده است (۲۰۱۶، Monson).

سقط عفونی

پس از قانونی شدن سقط، عفونت‌های بسیار خطرناک و مرگ مادر در اثر سقط‌های عفونی غیرقانونی نادر شده است. هنوز، در سقط‌های عفونی یا القایی ارگاناسم‌ها ممکن است به بافت‌های میومتر حمله کرده و با گسترش یافتن، سبب پارامتریت، پریتونیت و سببی سمی می‌شوند. بیشتر باکتری‌های مسبب سقط عفونی بخشی از فلور نرمال واژن هستند. نگرانی‌های اصلی عفونت‌های نکرودهنده شدید و سندرم شوک توکسیک ناشی از استرپتوکوک‌های گروه A (استرپتوکوک پیورنز) هستند (Daif, ۲۰۰۹).

عفونت‌های نادر اما خطرناک با ارگاناسم‌هایی که در سایر موارد قدرت بیماری‌زایی پایینی داشته‌اند، سقط‌های طبی یا خودبخودی را درگیر کرده‌اند. مرگ در اثر سندرم شوک توکسیک ناشی از کلستریدیوم پرفرنزنس نیز گزارش شده است (مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری، ۲۰۰۵). عفونت‌های مشابهی در اثر کلستریدیوم سوردرلی به وجود آمده‌اند و تظاهرات بالینی خود را تنها چند روز پس از سقط نشان داده‌اند. در معاینه نخست، علائم این زنان عبارت است از: عدم تب، آسیب شدید اندوتلیال به همراه نشت مویرگی و تغلیظ خون، افت فشارخون و لکوسیتوز

شدید. مرگ مادر در اثر این گونه‌های کلستریدیوم در حدود ۵۸٪.

در هر ۱۰۰۰۰۰ سقط طبی است (Meites, ۲۰۱۰).

درمان عفونت بالینی همان‌طور که در فصل ۳۷ نیز شرح داده شده است، شامل تجویز آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیف است. در صورتی که محصولات بارداری یا تکه‌هایی از آن در رحم باقی مانده باشد، کورتاژ مکشی نیز انجام می‌شود. بیشتر زنان طی ۱ تا ۲ روز به این درمان پاسخ می‌دهند، و زمانی که تب آنها قطع شود ترخیص می‌شوند. ادامه دادن درمان با آنتی بیوتیک خوراکی معمولاً لازم نیست (Savaris, ۲۰۱۱). در تعداد بسیار کمی از زنان، سندرم سپسیس شدید پیشرفت کرده و در این موارد، مراقبت‌های حمایتی ویژه ضروری است. کاهش علائم بالینی در بیمار و پریتونیت منتشر علی‌رغم کورتاژ گرچه نادر است ولی می‌تواند نگران‌کننده باشد. تصویربرداری که نشان‌دهنده هوای آزاد یا هوا درون دیواره رحم است معمولاً سریعاً نیازمند لاپاروتومی است (Eschenbach, ۲۰۱۵). اگر رحم نکرور شده باشد، هیستریکتومی ضرورت پیدا می‌کند.

ایمونوگلوبولین آنتی -D

در صورت وقوع سقط خودبه‌خودی، در صورتی که ایزوایمونیزاسیون غیرفعال به زنان Rh -D منفی ارایه نشود، ۲ درصد از آنها آلوایمونیزه می‌شوند. در صورتی که سقط القایی باشد، این میزان ممکن است به ۵ درصد برسد. کالچ متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷g) توصیه به تزریق عضلانی (IM) ایمونوگلوبولین آنتی RhO (D) به مقدار $300\mu g$ برای همهٔ سنین بارداری دارد؛ یا می‌توان برای بارداری‌هایی که در هفته ۱۲ و پیش از آن هستند، $50\mu g$ و برای بارداری‌هایی که در هفته ۱۳ به بعد قرار دارند، $300\mu g$ به صورت عضلانی تزریق کرد. این مورد بلافاصله پس از تخلیه جراحی تجویز می‌شود. برای درمان دارویی برنامه‌ریزی شده یا مورد انتظار، تزریق طی ۷۲ ساعت بعد از تشخیص اشکال در بارداری انجام می‌شود.

تزریق ایمونوگلوبولین به صورت پروپیلاکسی در موارد تهدید به سقط بحث‌برانگیز است، چرا که داده‌های مبتنی بر شواهد در این زمینه پراکنده‌اند (Hannafin, ۲۰۰۶). با این حال، برخی متخصصین در مواردی که جنین زنده است و تهدید به

سقط وجود دارد، ایمونوگلوبولین آنتی-D را تجویز می‌کنند، ما نیز جنین می‌کنیم.

سقط مکرر

در حدود ۱ درصد از زوج‌های بارور با سقط مکرر مواجه هستند. سقط مکرر (RPL) به‌طور کلاسیک بدین‌گونه تعریف می‌شود: حداقل سه بار سقط پشت سر هم قبل از هفته ۲۰ بارداری، یا کمتر بودن وزن جنین‌های سقط شده از ۵۰۰ گرم. با توجه به این آستانه، داده‌ها از دو مطالعه بزرگ نشان می‌دهد که خطر سقط متوالی به دنبال سقط دو یا سه بارداری قبلی یکسان است (Brigham, ۱۹۹۹; Bhattacharya, ۲۰۱۰). انجمن آمریکایی طب باروری و تولیدمثل (۲۰۱۳) امروزه RPL را اینگونه تعریف می‌کند که هر فرد با ۲ یا بیشتر بارداری شکست خورده که در معاینه سونوگرافی یا هیستوپاتولوژی تأیید شده باشد. RPL اولیه به سقط‌های متعدد در خانمی که هرگز بارداری منجر به تولد نوزاد زنده نداشته است اطلاق می‌شود و RPL ثانویه به سقط‌های متعدد در بیماری که سابقه تولد نوزاد زنده دارد گفته می‌شود. قابل توجه است که احتمال بارداری موفق حتی بعد از ۵ مورد سقط به بیش از ۵۰ درصد می‌رسد (جدول ۴-۱۸).

ارزیابی RPL علل اصلی را مشخص کرده و در ادامه توضیح داده می‌شود (۲۰۱۲)، انجمن آمریکایی طب باروری). ملاحظات درمانی از حوصله این کتاب خارج است و خوانندگان علاقمند می‌توانند به فصل ۶ ویرایش سوم کتاب ژنیکولوژی ویلیامز مراجعه کنند (Halvorson, ۲۰۱۶).

سبب‌شناسی

سه دلیل قابل قبول RPL شامل ناهنجاری‌های کروموزومی والدین، سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید، و زیرمجموعه‌ای از ناهنجاری‌های ساختمانی رحم. سقط‌های سه ماهه اول در RPL از نظر ناهنجاری‌های ژنتیکی به میزان قابل ملاحظه‌ای بروز کمتری از سقط اسپورادیک دارند (Sullivan, ۲۰۰۴; ۲۰۰۲, Stephenson).

زمان وقوع سقط ممکن است ما را به سمت علت سقط

رهنمون سازد؛ در برخی از زنان، همه سقط‌ها نزدیک به یک زمان مشخص از بارداری روی می‌دهند (Heuser, ۲۰۱۰). فاکتورهای ژنتیکی اغلب باعث وقوع سقط در اوایل دوره رویانی می‌شوند، حال آنکه ناهنجاری‌های آناتومیک رحم یا خود ایمنی، غالباً موجب بروز سقط در سه ماهه دوم می‌شوند (Schust, ۲۰۰۲). تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد زنان دچار RPL با علت ناشناخته می‌شوند (Stephenson, ۱۹۹۶; Li, ۲۰۰۲).

■ ناهنجاری‌های کروموزومی والدین

گرچه این علت، تنها مسئول ۲ تا ۴ درصد موارد سقط‌های مکرر است، اما بسیاری از متخصصان، ارزیابی کاریوتیپ هر دو والد را بخش بسیار مهمی از ارزیابی علت سقط می‌دانند. جابجایی‌های متقابل متعادل شایع‌ترین مورد، و جابجایی رابرتسونی، در رتبه بعدی قرار دارد (Fan, ۲۰۱۶). پیدایش و توالی تولیدمثلی آنها در فصل ۱۳ شرح داده شده‌اند.

پس از مشاوره کامل ژنتیک، زوج‌های دارای کاریوتیپ غیرطبیعی معمولاً می‌توانند از طریق IVF و بعد از آن آزمایش ژنتیک پیش از لانه‌گزینی، صاحب فرزند شوند (۲۰۰۸)، انجمن روش‌های کمک باروری؛ ۲۰۱۲، انجمن آمریکایی طب باروری و تولیدمثلی). این تکنیک‌ها با جزئیات در فصل ۱۴ بحث شده‌اند. اما، در زوج‌های مبتلا به RPL که از نظر کروموزومی طبیعی هستند، امروزه PGD توصیه نمی‌شود.

■ عوامل آناتومیک

چندین مورد از ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی، با وقوع سقط‌های مکرر و دیگر نتایج نامطلوب بارداری مرتبط دانسته شده‌اند (Reichman, ۲۰۱۰). طبق مطالعات Devi Wold و همکارانش (۲۰۰۶) در رحم ۱۵ درصد از زنانی که دست‌کم سه بار پی‌پی‌دی دچار سقط شده‌اند، نوعی ناهنجاری مادرزادی یا اکتسابی یافت خواهد شد.

در میان ناهنجاری‌های اکتسابی، چسبندگی رحم (سندرم آشرمن) معمولاً ناشی از تخریب قسمت‌های وسیعی از اندومترיום است که می‌تواند پس از کورتاژ رحم، جراحی‌های هیستروسکوپی یا بخیه‌های تحت فشار رحم به وجود آید

جدول ۱۸۴. میزان موفقیت پیش‌بینی شده بارداری متوالی براساس سن و تعداد سقط‌های قبلی				
تعداد موارد سقط قبلی	۲	۳	۴	۵
در سن (سال)	پیش‌بینی بارداری احتمال موفق بعدی (درصد)			
۲۰	۹۲	۸۸	۸۵	
۲۵	۸۹	۸۲	۷۹	
۳۰	۸۴	۷۶	۷۱	
۳۵	۷۷	۶۸	۶۲	
۴۰+	۶۹	۵۸	۵۲	

دهند، و برخی دیگر موجب سقط در سه ماهه دوم یا وضع حمل پره‌ترم شوند. رحم‌های تک‌شاخ، دو شاخ، و تیغه‌دار^۵ موجب هر سه نوع سقط ذکر شده می‌شوند (Reichman, ۲۰۱۰). توضیح کامل‌تر در مورد ناهنجاری‌های آناتومیک و تأثیر آنها بر تولیدمثل در فصل ۳ آمده است.

■ عوامل ایمونولوژیک

در زنان مبتلا به بیماری خودایمنی لوپوس اریتماتوی سیستمیک، سقط شایع‌تر است (Clowse, ۲۰۰۸). بسیاری از زنان مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و نیز زنان فاقد لوپوس دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید هستند (آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید، خانواده‌ای از آنتی‌بادی‌ها هستند که به پروتئین‌های پلاسمایی متصل شونده به فسفولیپیدها، متصل می‌شوند) (Erkan, ۲۰۱۱). در زنان مبتلا به سقط‌های مکرر در مقایسه با گروه شاهد، فراوانی این آنتی‌بادی‌ها بیشتر است (Branch, ۲۰۱۰). همان‌طور که در جدول ۱۸۵ نشان داده شده است، سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APS) به صورت وجود این آنتی‌بادی‌ها به همراه اشکال مختلفی از ناباروری و افزایش قابل توجه در خطر ترومبوآمبولی وریدی تعریف می‌شود (ACOG, ۲۰۱۷b,i). مکانیسم وقوع سقط در این سندرم به همراه درمان آن در فصل ۵۹ آورده شده است.

(Rather, ۲۰۱۱; Confori, ۲۰۱۳). دیدن نقایص پرکننده متعدد^۱ در رادیوگرافی از رحم و لوله‌های رحم^۲ و در سونوگرافی با نفوذیون سالین، برای چسبندگی رحم ارزش تشخیصی دارد. درمان از طریق لیز مستقیم چسبندگی‌ها به کمک هیستروسکوپی^۳، انجام می‌شود. این درمان در بسیاری از زنان، میزان سقط را کاهش داده و نرخ به «سرانجام رساندن» بارداری را بهبود می‌بخشد (Yu, ۲۰۰۸).

لیومیوم‌های رحم شایع هستند و می‌توانند موجب سقط شوند، به ویژه اگر در محل لانه‌گزینی جفت قرار گرفته باشند. با این حال، داده‌هایی که دلالت بر تأثیر چشمگیر لیومیوم رحم در سقط‌های مکرر دارند، چندان قانع‌کننده نیستند (Saravolos, ۲۰۱۱). ظاهراً برای روی دادن نتایج بد، پیچش حفره‌ی رحم ضرورتی ندارد (Sunkara, ۲۰۱۰). اما در زنانی که IVF انجام می‌دهند، لیومیوم‌های زیر مخاطی برخلاف لیومیوم‌های زیر سروزی و داخل جدار^۴ تأثیرات نامطلوبی بر نتایج بارداری دارند (Jun, ۲۰۰۱; Ramzy, ۱۹۹۸) همان‌طور که در فصل ۶۳ نیز شرح داده شده است، بیشتر متخصصان بر این عقیده‌اند که در زنان مبتلا به سقط مکرر، توجهات باید بر خارج کردن لیومیوم‌های زیر مخاطی معطوف شود.

ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه تناسلی، معمولاً از تشکیل غیرطبیعی مجرای مولرین ناشی می‌شوند. به طور کلی این اختلالات تقریباً در ۱ مورد از هر ۲۰۰ زن دیده می‌شوند (Nahum, ۱۹۹۸). بسته به خصوصیات آناتومیک این ناهنجاری‌ها، برخی ممکن است خطر سقط زودرس را افزایش

1- Filling defects

2- Hysterosalpingography

3- hysteroscopic Adhesiolysis

4- Intramural leiomyoma

5- Unicornuate, bicornuate, and septate uteri

سقط در سه ماهه دوم

■ میزان بروز و سبب شناسی

بازه‌ی زمانی که وقوع سقط در آن به عنوان سه ماهه دوم شناخته می‌شود، از پایان سه ماهه اول شروع شده و تا زمان رسیدن به وزن جنین به ۵۰۰ گرم یا رسیدن سن بارداری به هفته ۲۰ ادامه دارد. در پایان سه ماهه نخست از شیوع سقط بسیار کاسته شده، و از آن به بعد میزان بروز آن پیوسته کاهش می‌یابد. در کل، میزان تخمینی سقط خودبه‌خودی در سه ماهه دوم، ۱/۵ تا ۳ درصد است، و پس از هفته ۱۶ به ۱ درصد کاهش می‌یابد (Simpson، ۲۰۰۷؛ Wyatt، ۲۰۰۵) برخلاف سقط‌های اوایل بارداری که بیشتر به دلیل آنوپلوئیدی‌های کروموزومی رخ می‌دهند، علل سقط‌های این دوره بسیار زیاد هستند (جدول ۱۸۶). یکی از عواملی که بسیاری از اوقات از آن غفلت می‌شود، این است که بسیاری از سقط‌های سه ماهه دوم به وسیله داروها القا می‌شوند. دلیل القای سقط در این موارد، ناهنجاری‌های جنینی است که در برنامه‌های غربالگری پره‌ناتال تشخیص داده می‌شوند. این غربالگری‌ها، جهت شناسایی آنوپلوئیدی‌های کروموزومی و نقایص ساختاری انجام می‌شوند.

■ درمان

طبقه‌بندی سقط‌های سه ماهه دوم نیز مشابه سقط‌های سه ماهه اول است. درمان کردن آنها نیز از بسیاری جهات مشابه درمان سقط القایی سه ماهه دوم است که در ادامه شرح داده می‌شود. یک استثنا در این مورد سرکلاژ است که جهت نارسایی سرویکس انجام می‌شود.

■ نارسایی سرویکس

نارسایی سرویکس که با اصطلاح سرویکس بی‌کفایت نیز شناخته می‌شود (incompetent cervix) یک وضعیت مامایی خاص است که با اتساع بدون درد سرویکس در سه ماهه دوم مشخص می‌شود و با پرولاپس و بیرون زدن پرده‌های برآمده به درون واژن همراه است و پس از آن خروج جنین نارس روی

یک تئوری تحریک‌آمیز در خصوص آلوایمونیزاسیون بیان می‌دارد که بارداری طبیعی نیازمند تشکیل عوامل جلوگیری‌کننده‌ای است که مانع پس زده شدن آنتی‌ژن‌های بیگانه‌ی جنینی (که از طرف پدر مشتق شده‌اند)، توسط مادر شود (فصل ۵). عوامل مؤثر بر این تحمل ممکن است سقط جنین مکرر را تحت‌الشعاع قرار دهد (Berger، ۲۰۱۰). اما، درمان‌های پیشنه‌ادی مبنی بر استفاده از لکوسیت‌های پدر یا شخص ثالث، یا تزریق وریدی ایمونوگلوبولین (IVIG)، هیچ فایده‌ای در زنان مبتلا به سقط ایدیوپاتیک نداشته‌اند (Stephenson، ۲۰۱۰؛ Christiansen، ۲۰۱۵).

■ عوامل اندوکراین

طبق مطالعه‌ی Arredondo، و Noble (۲۰۰۶) ۸ تا ۱۲ درصد از سقط‌های مکرر به دلیل عوامل اندوکراین رخ می‌دهند. مطالعاتی که به منظور ارزیابی تأثیر این عوامل صورت گرفته است متناقض بوده‌اند و به طور کلی قدرت این ارزیابی را نداشته‌اند. دو نمونه از این عوامل، که هر دو نیز بحث برانگیزند، کمبود پروژسترون ناشی از نقص فاز لوتال و سندرم کلیه پلی‌کیستیک هستند (Bukulmez، ۲۰۰۴؛ Cocksedge، ۲۰۰۸).

برعکس، اثرات دیابت کنترل نشده بر سقط به خوبی شناخته شده و در فصل ۵۷ شرح داده شده‌اند. کنترل قند خون در سطح مطلوب پیش از بارداری، تا حد زیادی این تأثیرات را کاهش می‌دهد.

به همین نحو، تأثیر هیپوتیروئیدی آشکار و کمبود شدید ید بر سقط زودرس به خوبی شناخته شده و در فصل ۵۸ شرح داده شد. تصحیح این اختلال به کمک مکمل، اثرات سوء آن را برطرف می‌کند. همچنین اثرات هیپوتیروئیدی بدون علامت و آنتی‌بادی ضد تیروئید بر سقط، اسپورادیک بوده و بنابراین در مورد هرگونه تأثیر آنها بر میزان سقط مکرر، تردید وجود دارد (Garber، ۲۰۱۲). با این حال، دو متآنالیز که اخیراً انجام شده‌اند، قاطعانه ارتباط مثبت بین این آنتی‌بادی‌ها و افزایش خطر سقط اسپورادیک و مکرر را گزارش کرده‌اند (Chen، ۲۰۱۱؛ Thangaratinam، ۲۰۱۱). یک کارآزمایی تصادفی درخصوص مزایای بالقوه درمان در حال انجام است که نتایج آن می‌تواند به درمان چنین مواردی در آینده کمک کند (Vissenberg، ۲۰۱۵).

جدول ۶-۱۸. برخی از دلایل سقط‌های خودبه‌خودی سه ماهه دوم
ناهنجاری‌های جنینی
کروموزومی
ساختاری
نقایص رحم
مادرزادی
لیومیوم
بی‌کفایتی سرویکس
علل مربوط به جفت
پاره شدن جفت، جفت سرراهی
نقص در ترانسفورماسیون عروقی مارپیچی
کورپوآمینیونیت
اختلالات مادری
خودایمنی
عفونت‌ها
متابولیک

(Chasen, ۲۰۰۵). در سایر موارد، تکامل غیرطبیعی سرویکس، مانند مواردی که پس از مواجهه رحم با دی‌اتیل استیل بسترول (DES) پدید می‌آید، ممکن است در نارسایی سرویکس نقش داشته باشد (Hoover, ۲۰۱۱). در نهایت، تغییرات نرم و رسیده شدن سرویکس مثل هیالورونان تغییر یافته یا تغییر در محتویات کلاژن که در فصل ۲۱ بحث شده است، نیز نقش دارد (۲۰۱۷). Sundtoft, ۲۰۱۱; Eglinton).

اندیکاسیون‌های جراحی

برای خانم‌هایی که سابقه واضحی از زایمان بدون درد در سه ماهه دوم بارداری دارند، قرار دادن سرکلاژ پیشگیرانه روش مفیدی است که سرویکس ضعیف را با بخیه‌های محیط شونده دور آن تقویت می‌کند. اما، زنانی که دچار سقط در سه ماهه دوم شده‌اند، اغلب دارای شرح حال و شواهد بالینی هستند که تأیید نارسایی کلاسیک سرویکس را دشوار می‌سازند. برای مثال، در

1- Dilatation and evacuation
2- Dilatation and extraction

جدول ۱۸-۵. معیارهای آزمایشگاهی و بالینی برای تشخیص سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید ^a
معیارهای بالینی
مامی
برگ توجه نشده یک جنین طبیعی یا بیشتر در هفته ۱۰ یا بعد از آن، یا
پره‌اکلامپسی شدید یا نارسایی جفت که زایمان را قبل از هفته ۳۴ ضروری می‌کند، یا
سه سقط خودبخود متوالی توجه نشده یا بیشتر که قبل از هفته ۱۰ رخ داده باشد.
عروقی: یک حمله یا بیشتر ترومبوز عروقی کوچک یا وریدی یا شریانی در هر بافت یا اندامی.
معیارهای آزمایشگاهی ^b
حضور آنتی‌کوآگولانت لوپوسی براساس دستورالعمل‌های انجمن بین‌المللی ترومبوز و هموستاز، یا
سطوح متوسط یا بالای آنتی‌بادی‌های سرمی آنتی‌کاردیولیپین IgM یا IgG، یا
آنتی‌بادی آنتی- β_2 گلیکوپروتئین-۱ از نوع IgM یا IgG
د. برای تشخیص حداقل یک معیار بالینی و یک معیار آزمایشگاهی وجود داشته باشد.
د. این تست‌ها باید دوبرتبه یا بیشتر و حداقل با فاصله ۱۲ هفته مثبت شده باشند.

می‌دهد. این حالت در صورتی که به درستی درمان نشود، ممکن است در بارداری‌های بعدی نیز تکرار شود.

گرچه علت نارسایی سرویکس مبهم است، اما آسیب قبلی به سرویکس مانند را در بروز این اختلال دخیل دانسته‌اند. طی انجام یک مطالعه‌ی کوهورت در نروژ بر روی ۱۵۰۰۰ زن که قبلاً تحت کونیزاسیون سرویکس قرار گرفته بودند، مشخص شد که کونیزاسیون خطر افزایش از دست رفتن بارداری پیش از هفته ۲۴ را به چهار برابر افزایش می‌دهد (Albrechtsen, ۲۰۰۸). گرچه سابقه انجام اتساع و تخلیه^۱ (D&E) در ۵ درصد موارد سبب آسیب به سرویکس می‌شود، نه (D&E) و نه اتساع و خارج‌سازی^۲ (D&X) با خطر نارسایی سرویکس همراه نیستند.

یک کارآزمایی تصادفی شده که تقریباً بر روی ۱۳۰۰ زن دارای شرح حال غیرطبیعی انجام شد، مشاهده شد که جهت ادامه دادن بارداری تا بعد از هفته ۳۳، انجام سرکلار نسبت به عدم انجام آن، اندکی بهتر است (۱۷ درصد در مقابل ۱۳ درصد) (MacNaughton, ۱۹۹۳). به نظر می‌رسد که بسیاری از این خانم‌ها زایمان پره‌ترم داشتند.

علاوه بر شرح حال، یافته‌های فیزیکی اتساع زودرس سوراخ داخلی سرویکس می‌تواند نشانگر عدم کفایت سرویکس باشد. در مطالعه مروری، سرکلارهایی که براساس این یافته‌ها قرار داده شده بودند، پیامدهای پری‌ناتال بهتری در مقایسه با درمان‌های مورد انتظار داشتند (Ehsdanipoor, ۲۰۱۵).

سونوگرافی ترانس‌واژینال هنوز از ابزار مفیدی است. برخی از یافته‌هایی که ارزیابی شده‌اند، عبارتند از: طول سرویکس و همچنین پدیده‌ی قیفی شدن (Funnelling)؛ قیفی شدن به معنای برآمده شدن پرده‌ها به درون سوراخ داخلی متسع شده سرویکس است، در حالی که سوراخ خارجی بسته است. در زنان مبتلا به این مشکلات، کارآزمایی‌های تصادفی شده اولیه نتوانسته‌اند تأثیر بالینی سرکلار بر جلوگیری از تولد پره‌ترم، را اثبات کنند (Rust, ۲۰۰۱؛ To, ۲۰۰۴). یک کارآزمایی تصادفی شده چند مرکزی بر روی ۳۰۲ زن در معرض خطر که طول سرویکس در آنها کمتر از ۲۵mm بود، انجام شد؛ این کارآزمایی گزارش کرد که سرکلار از تولد جنین غیرقابل حیات (Viability) جلوگیری می‌کند، اما تأثیری بر تولد پیش از هفته ۳۴ ندارد (Owen, ۲۰۰۹). با این حال، Berghella و همکارانش (۲۰۱۱) متعاقباً کارآزمایی را در یک متآنالیز بررسی کردند که نشان داد، انجا سرکلار در زنان در معرض خطر به طور چشم‌گیری از تولد پره‌ترم پیش از هفته‌های ۲۴، ۲۸، ۳۲، ۳۵ و ۳۷ جلوگیری می‌کند.

امروزه، ACOG (۲۰۱۶b) و انجمن پزشکی مادر-جنین (۲۰۱۵) غربالگری طول سرویکس را برای خانم‌هایی که سابقه تولد زودرس دارند توصیه می‌کنند. بین هفته ۱۶ و ۲۴ بارداری، اندازه‌گیری طول سرویکس با استفاده از سونوگرافی هر ۲ هفته انجام می‌شود. اگر اندازه اولیه طول سرویکس یا اندازه بعدی آن ۲۵ تا ۲۹mm باشد، یک هفته فاصله لحاظ می‌شود و اگر در

اندازه‌گیری بعدی طول سرویکس کمتر از ۲۵mm باشد، سرکلار برای این گروه از زنان انجام می‌شود. قابل توجه است که برای خانم‌هایی که سابقه زایمان زودرس ندارند ولی به‌طور اتفاقی در سونوگرافی طول سرویکس کوتاه گزارش شده است، درمان با پروژسترون به جای سرکلار توصیه می‌شود.

در یک آنالیز گذشته‌نگر، هیچ بهبودی در نتایج بارداری‌های دوقلو در زنانی که طول سرویکس معادل ۲۵mm یا کمتر داشته‌اند، بافت نشد (Stoval, ۲۰۱۳). کالج (۲۰۱۶b) استفاده از سرکلار را در بارداری‌های دوقلو توصیه نمی‌کند.

آماده‌سازی قبل از عمل جراحی

خونریزی، انقباضات رحمی و یا پاره شدن پرده‌ها کنتراندیکاسیون معمول انجام سرکلار به شمار می‌روند. در صورت پاره شدن پرده‌ها و خونریزی یا شروع انقباضات یا هر دو، احتمال شکست بسیار افزایش می‌یابد. جراحی بین هفته‌های ۱۲ تا ۱۴ بارداری اجازه مداخله زودرس را می‌دهد ولی جراحی در سه ماهه اول بارداری می‌تواند منجر به سقط خودبخودی شود.

غربالگری آنالپلوئیدی و ناهنجاری‌های آشکار قبل از عمل جراحی کامل انجام می‌شود. نمونه ترشحات سرویکس از حیث گنوره و عفونت‌های کلامیدیایی بررسی شده و در صورت تأیید این عفونت‌ها یا سایر عفونت‌های آشکار، درمان صورت می‌گیرد. در این موارد، به محض تشخیص اتساع یا افاسمان سرویکس یا هر دو، باید به صورت اورژانسی سرکلار نجات‌دهنده^۱ انجام شود. اما، بر سر اینکه این اقدام در چه زمانی باید انجام شود، بحث وجود دارد. مشکل اینجاست که هرچه زودتر بارداری می‌گذرد، خطر اینکه مداخلات جراحی سبب تحریک زایمان زودرس یا پاره شدن پرده‌ها شوند، افزایش می‌یابد. گرچه این موضوع مبتنی بر شواهد نیست، اما معمولاً سرکلار را پس از هفته ۲۳ انجام نمی‌دهیم. با این حال، دیگران سرکلار را حتی در زمان‌های دیرتر نیز توصیه می‌کنند (Caruso, ۲۰۰۰; Terkildsen, ۲۰۰۳).

زمانی که نتایج سرکلار ارزیابی می‌شود، باید زنان دارای تظاهرات بالینی مشابه با هم مقایسه شوند. برای مثال، در

1- Rescue cerclage

توکولیتیک‌های حول و حوش عمل جراحی قادر به توقف بیشتر موارد زایمان نیستند. بی‌دردی ناحیه‌ای ارجح است و روشی مناسب می‌باشد. بعد از آن، بیمار در وضعیت لیتوتومی استاندارد خوابیده به پشت قرار می‌گیرد. واژن و پرینه برای جراحی آماده می‌شوند و مثانه تخلیه می‌شود. بعضی از اپراتورها از محلول‌های ضدعفونی کننده بالقوه محرک در پرده‌های آمنیونی که در معرض دید قرار گرفتند، استفاده نمی‌کنند و در عوض سالین گرم را به کار می‌برند (Pelosi, ۱۹۹۰). گرچه مراحل به ترتیب توضیح داده می‌شوند، مرور خلاصه و جامعی از روش سرکلار توسط Hawkins (۲۰۱۷) ارائه شده است.

برای بخیه زدن، از نخ بخیه منوفیلان پلی پروپیلن یا نایلون ۱ یا ۲ یا نوار Mersilene استفاده می‌شود. در حین جاگذاری، بخیه تا جایی که امکان داشته باشد بالا و داخل استرومای متراکم واژن قرار می‌گیرد. دو بخیه سرکلار موثرتر از یک عدد به نظر نمی‌رسند (Giraldo- Isaza, ۲۰۱۳).

قطعاً انجام سرکلار نجات‌دهنده در سرویکس متسع نازک شده دشوارتر است و احتمال پارگی بافت‌ها و پرده‌ها را دارد. معمولاً بازگرداندن کیسه آمنیونی برآمده به درون رحم، بخیه زدن را تسهیل می‌کند (Locatelli, ۱۹۹۹). گاهی اوقات این کار با پایین آوردن سر تخت عمل و پرکردن مثانه با ۶۰۰ mL سالین استریل از طریق کاتتر فولی انجام می‌شود. گرچه روش ذکر شده ممکن است پرولاپس پرده‌ها را کاهش دهد، اما ممکن است سرویکس را به طرف سر بیمار جابجا کرده و از حوزه‌ی عمل دور کند. برخی دیگر نیز جهت منحرف کردن کیسه آمنیونی به سمت سر، قراردادن یک کاتتر فولی با بالون ۳۰ mm درون سرویکس و باد کردن آن و یا قرار دادن سواب پهن نمناک را پیشنهاد می‌دهند. سپس به تدریج و همزمان با محکم شدن گره بخیه‌های سرکلار در اطراف کاتتر، بالون تخلیه می‌شود. فورسپس حلقوی که بر روی لبه‌های سرویکس قرار گرفته همزمان از خارج کشش وارد می‌کند که می‌تواند کمک‌کننده باشد. در برخی از زنان که پرده‌ها برآمده شده‌اند، ممکن است اسپیراسیون مایع آمنیوتیک به روش ترانس‌ابدومینال مفید باشد. در صورت انجام این کار، باید مایع آمنیوتیک از نظر وجود باکتری‌ها کشت داده شود.

مطالعه‌ی سرکلار اختیاری که توسط Owen و همکارانش (۲۰۰۹) انجام شد، تقریباً نیمی از زنان پیش از هفته ۳۵ وضع حمل کردند و عوارض سرکلار اندک بود. در مقابل، طی بررسی ۱۰ ساله بر روی ۷۵ سرکلار نجات‌دهنده اورژانس، Chasen و Silverman (۱۹۹۸) گزارش کردند که تنها نیمی از زایمان‌ها بعد از هفته ۳۶ بوده‌اند. و به طور کلی تنها ۴۴٪ از مواردی که دچار برآمدگی پرده‌ها در زمان سرکلار بودند، به هفته ۲۸ رسیدند. Terkildsen و همکارانش (۲۰۰۳) نیز به نتیجه مشابهی دست یافتند. Caruso و همکاران (۲۰۰۰) تجارب خود را در زمینه سرکلار اورژانس در هفته ۱۷ تا ۲۷ در بین ۲۳ زن که همگی سرویکس متسع و پرده‌های برآمده داشتند، گزارش نمودند. از آنجایی که تنها ۱۱ نوزاد زنده متولد شدند، آنها نتیجه گرفتند که میزان موفقیت قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. براساس تجارب ما در بیمارستان Parkland، نرخ شکست در سرکلار نجات‌دهنده بالا است، و باید در این خصوص به زنان مشاوره داده شود.

در صورتی که اندیکاسیون بالینی سرکلار زیر سؤال باشد، بایستی به این زنان توصیه نمود تحت نظر باشند. در بیشتر آنها باید هر هفته و یا هر دو هفته، سرویکس بررسی شده و افاسمان و اتساع آن ارزیابی شود. متأسفانه، به رغم احتیاطات فوق ممکن است افاسمان و اتساع سریع سرویکس روی دهد (Witter, ۱۹۸۴).

سرکلار واژینال

از میان دو نوع جراحی سرکلار واژینال، بیشتر افراد از روش‌های ساده‌تر که توسط McDonald (۱۹۶۳) ابداع شده است، استفاده می‌کنند؛ این روش در تصویر ۲-۱۸ نشان داده شده است. روش دوم که پیچیده‌تر است، اصلاح شده روشی است که توسط Shirodkar (۱۹۵۵) ارائه شد؛ این روش در تصویر ۳-۱۸ نشان داده شده است. میزان موفقیت در انجام پروفیلاکتیک هر یک از این روش‌ها، در میان زنانی که شرح حال کلاسیکی از نارسایی سرویکس داشتند، عالی بوده است (Caspi, ۱۹۹۰; Kuhn, ۱۹۷۷). شواهد کافی برای توصیه به استفاده‌ی پیش‌گیرانه از آنتی‌بیوتیک در سرکلار واژینال و شکمی وجود ندارد (ACOG, Thomason, ۲۰۱۶b) و همکارانش (۱۹۸۲) دریافتند که

تصویر ۱۸۲.

سرکلاژ به روش

McDonald جهت

درمان سرویکس

نارسا. A. سرکلاژ را

با یک بخیه

تک رشته شماره ۲

در نزدیکی تنه‌ی

سرویکس، درست

در سطح سوراخ

داخلی آغاز نمایید.

B. زدن بخیه در تنه

سرویکس را ادامه

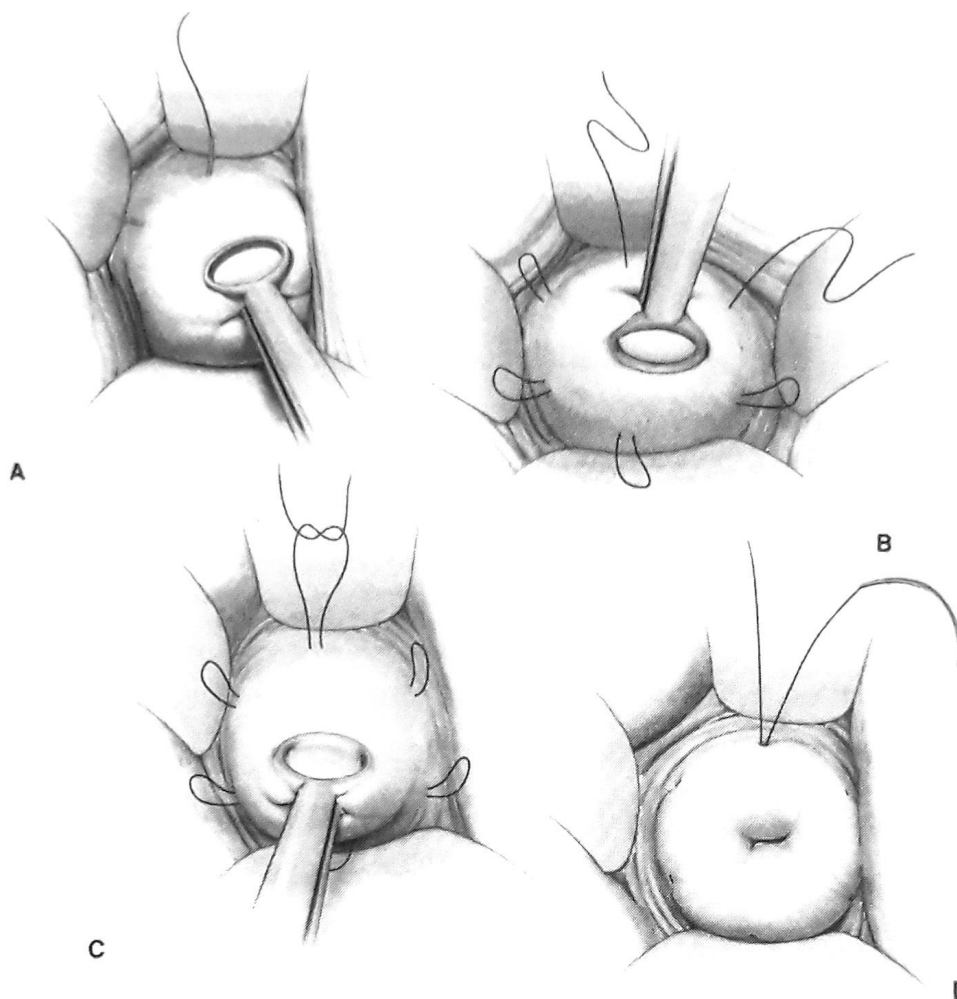
دهید، به نحوی که

دایره‌ای به دور

سوراخ داخلی ایجاد

شود. C. تکمیل

دایره. D. بخیه



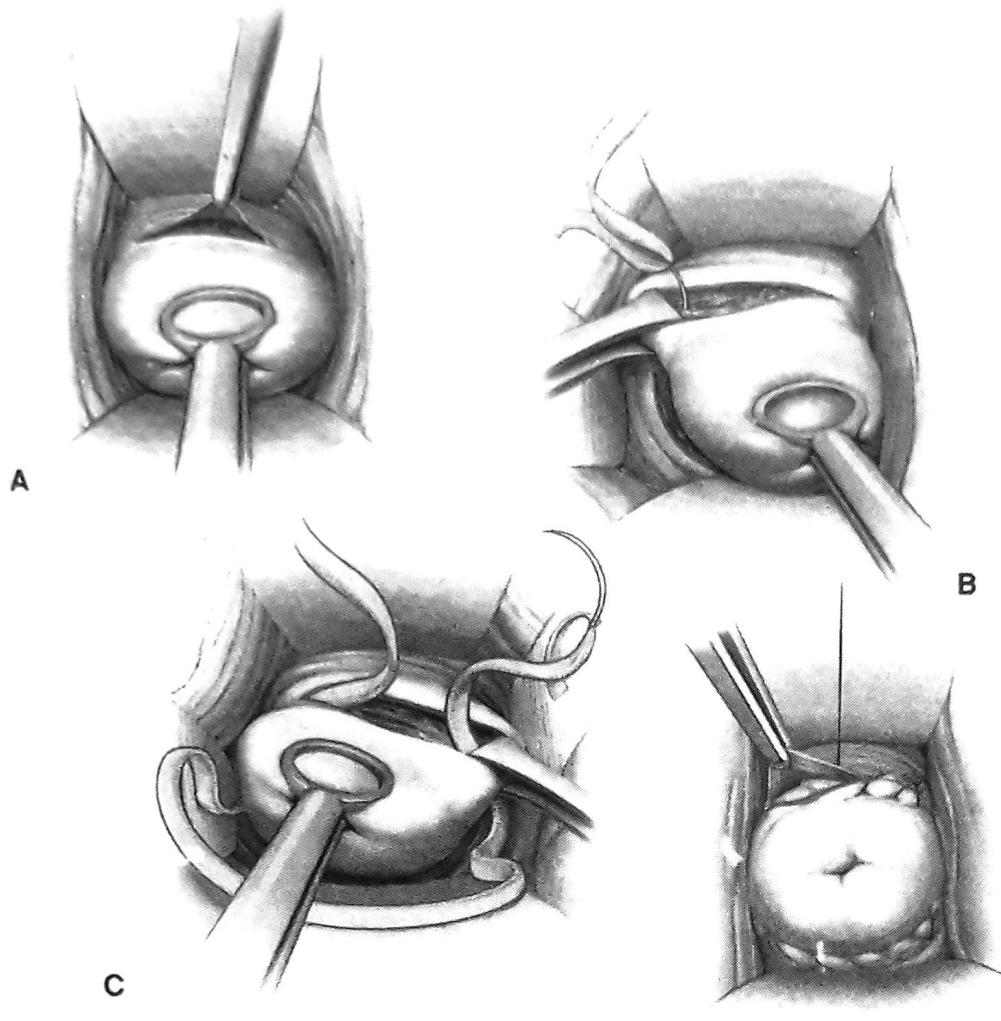
اطراف کانال سرویکس به حدی محکم می‌شود که قطر آن را به ۵ تا ۱۰ میلی‌متر کاهش داده، سپس بسته می‌شود. تأثیر بستن این بخیه بر کانال سرویکال آشکار است. زدن بخیه کمی بالاتر، ممکن است در مواردی که بخیه اول به سوراخ داخلی نزدیک نباشد، مفید باشد.

Shirodkar یا سرکلاژی که با استفاده از نوار Marsilene انجام شده، بی‌دردی کمک می‌کند که از راحتی بیمار و مشاهده کافی محل عمل مطمئن شویم.

سرکلاژ شکمی (ترانس ابدومینال)

به صورت بخیه‌زدن در محل ایسموس رحمی و باقی ماندن آن تا هنگام تولد نوزاد استفاده می‌شود. به دلیل خطرات قابل ملاحظه خونریزی و عوارض حین عمل جایگذاری، این رویکرد تنها در موارد خاص نقایص شدید آناتومیک سرویکس یا نقص در سرکلاژ قبلی ترانس واژینال به کار می‌رود. قرار دادن سرکلاژ سرویکوایسمیک در اصل با استفاده از

در بارداری‌های بدون عارضه بدون درد زایمان، معمولاً سرکلاژ بریده شده و در هفته ۳۷ بارداری برداشته می‌شود. این کار سبب می‌شود احتمال زایمان زودرس و نیز پارگی سرویکس به دلیل باقی ماندن سرکلاژ در محل هنگامی که انقباضات رحمی آغاز شده‌اند، کاهش یابد. سرکلاژهایی که از طریق واژن قرار داده شده‌اند معمولاً برای اجتناب از عوارض نادر طولانی مدت جسم خارجی در هنگام سزارین برداشته می‌شوند (Hawkins, ۲۰۱۴). در سزارین برنامه‌ریزی شده، سرکلاژ در هفته ۳۷ برداشته می‌شود و یا تا زمان بی‌حسی ناحیه‌ای و زایمان در محل باقی می‌ماند. خطر دردهای زایمانی قبل از وقوع زایمان باید مورد توجه قرار گیرد. حین خارج سازی، به‌خصوص در سرکلاژ



تصویر ۱۸۳. روش
سرکلاژ تعدیل شده
Shirodkar برای
سرویکس نارسا. A.
یک برش عرضی در
مخاط روی
سرویکس قدامی
داده شده و مثانه به
سمت بالا رانده
می‌شود. B.
استفاده از نوار
میلی‌متری
Mersiline و سوزن
Swaged یا Mayo از
قدام به خلف وارد
می‌شویم. C.
نوار از سمت خلفی
به قدامی در سمت

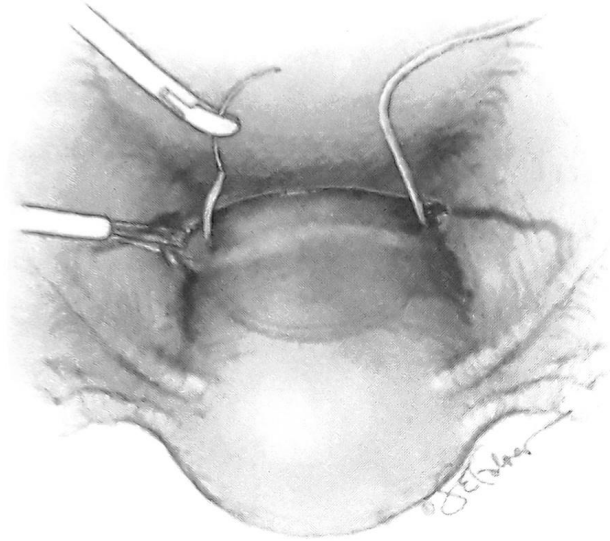
دیگر سرویکس هدایت می‌شود. کلامپ Allis به صورتی قرار می‌گیرد که بافت سرویکسی را فشرده و مسافتی را که سوزن بایستی در زیر مخاط حرکت کند، به حداقل برساند؛ در نتیجه جایگذاری نوار تسهیل می‌شود. D. پس از اطمینان از اینکه نوار شکم نداشته و سفت است، به راحتی به سمت قدام کشیده شده و محکم می‌شود. سپس مخاط سرویکال با بخیه کرومیک پیوسته بسته می‌شود تا گره قدامی را بیوشاند.

پس از سرکلاژ شکمی (۶٪) تنها کمی کمتر از خطر این موارد پس از سرکلاژ واژینال مجدد (۱۳٪) بود. مهم اینجاست که ۳٪ از زنانی که سرکلاژ شکمی انجام داده بودند، دچار عوارض جدی ناشی از عمل شدند، در حالیکه این میزان در گروه سرکلاژ واژینال صفر بود. Whittle و همکارانش (۲۰۰۹) ۳۱ زن را که بین هفته‌های ۱۰ تا ۱۶ در آنها از طریق لاپاروسکوپی، سرکلاژ شکمی سرویکوایسمیک انجام شده بود را توصیف کردند. جراحی در ۲۵ درصد از آنها به لاپاروتومی تبدیل شده بود، و ۴ مورد از آنها به دلیل کوریوآمینیوت با شکست مواجه شده بودند؛ نرخ زنده ماندن جنین‌ها در حدود ۸۰ درصد بود.

لاپاروتومی توضیح داده شد. اما گزارشات دیگری حاکی از سرکلاژ سرویکوایسمیک با استفاده از روبات یا لاپاروسکوپ نیز هستند. مراحل در تصویر ۱۸۴ خلاصه شده‌اند. Tulandi و همکارانش (۲۰۱۴) ۱۶ مطالعه را که شامل ۶۷۸ بارداری بود، مورد بررسی قرار دادند. جایگذاری سرکلاژ قبل از بارداری و حین بارداری چه به روش لاپاروسکوپی انجام شود و چه با لاپاروتومی نتایج یکسانی داشت.

Zaveri و همکاران (۲۰۰۲) ۱۴ مطالعه مشاهده‌ای را که در آنها سرکلاژ واژینال نتوانسته بود مانع از زایمان پره‌ترم شود بررسی کردند، خطر مرگ پری‌ناتال یا زایمان پیش از هفته ۲۴

عوارض



عوارض اصلی سرکلاژ عبارتند از: پاره شدن پرده‌ها، زایمان بره‌ترم، خونریزی، عفونت یا ترکیبی از آنها. همه موارد ذکر شده، در سرکلاژ پروفیلاکتیک نادرند. در یک مطالعه‌ی چندمرکزی که توسط Owen و همکارانش (۲۰۰۹) انجام شد، از ۱۳۸ مورد سرکلاژ انجام شده، یک مورد دچار خونریزی و یک مورد دیگر دچار پاره شدن پرده‌ها شد. در کارآزمایی که توسط MacNaughton و همکاران (۱۹۹۳) انجام یافت، تنها در یک مورد از بیش از ۶۰۰ مورد سرکلاژ انجام شده پیش از هفته ۱۹، پارگی پرده‌ها روی داد. به نظر ما در صورت عفونت بالینی، بخیه بایستی باز شود و زایمان القا یا تسریع شود. به نحوی مشابه، در صورتی که نشانه‌های زایمان یا سقط قریب‌الوقوع مشاهده شوند، بایستی بخیه‌ها بلافاصله باز شوند. عدم انجام این کار ممکن است سبب پارگی رحم یا سرویکس در اثر انقباضات رحمی شود. اگر بعداً به وسیله سونوگرافی نازک شدن سرویکس تشخیص داده شود، برخی سرکلاژ تقویتی^۱ را مطرح می‌کنند. در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر، بخیه‌هایی که بعداً در سرکلاژ تقویتی زده شده بود تأثیر زیادی در طولانی کردن بارداری نداشتند (Contag, ۲۰۱۶).

پارگی پرده‌ها در طی بخیه‌زدن و یا ظرف ۴۸ ساعت پس از جراحی نیز، توسط برخی پزشکان به عنوان اندیکاسیونی برای برداشتن سرکلاژ تلقی می‌شود. چرا که احتمال عفونت جدی مادر یا جنین را افزایش می‌دهد (Kuhn, ۱۹۷۷). با این حال، محدوده درمان‌ها از تحت نظر قراردادن، تا برداشتن سرکلاژ و تحت نظر قراردادن و در نهایت برداشتن سرکلاژ و القای زایمان متفاوت است (O'Conner, ۱۹۹۹).

سقط القایی

سقط القایی به معنای خاتمه‌ی بارداری به روش طبی یا جراحی است، پیش از آنکه جنین قابلیت زنده ماندن داشته باشد. اصطلاحاتی که برای بیان فراوانی سقط به کار می‌روند، عبارت‌اند از: (۱) نسبت سقط^۲ (تعداد سقط‌ها در هر ۱۰۰۰ تولد زنده) و (۲) نرخ سقط^۳ (تعداد سقط‌ها در هر ۱۰۰۰ زن بین سنین ۱۵ تا

تصویر ۴-۱۸. سرکلاژ سرویکوایسمیک از طریق شکم. بعد از برش و نمایان شدن فضای وزیکووترین، مثانه به سمت عقب رانده می‌شود. هم‌سطح با سوراخ داخلی، سوراخی در فضای باز سمت داخلی عروقی رحمی ایجاد می‌شود. این فضا سبب می‌شود که از فشار بر عروق رحمی در اثر سرکلاژ محکم جلوگیری شود. برای جلوگیری از آسیب به حالب که دست خارجی و خلفی قرار گرفته نیز باید مراقب بود. بخیه به صورت قدام به خلف یا vice versa زده می‌شود. در این مورد، گره در قسمت قدام محکم می‌شود و پربتوئن وزیکووترین با بخیه قابل جذب به روش running بسته می‌شود.

۴۴ سال). به طور کلی، احتمالاً در ایالات متحده به دلیل آنکه کلینیک‌ها آمار متناقضی از سقط‌های القایی دارویی می‌دهند، سقط‌ها کمتر از میزان واقعی گزارش می‌شوند. مثلاً، مؤسسه Guttmacher متوجه شد که ۹۲۶۰۰۰ عمل در سال ۲۰۱۴ انجام شده است (Jones, ۲۰۱۷). اما در سال ۲۰۱۳ تنها حدود ۶۶۴۴۰۰ مورد سقط انتخابی به مراکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها گزارش شده بود (Jatlaoui, ۲۰۱۶). از این بین، ۶۶ درصد بارداری‌های ۸ هفته و کمتر و ۹۲ درصد سقط‌هایی بودند

1- Reinforcement cerclage 2- Abortion ratio
3- Abortion rate

Casey از حق اساسی انجام سقط حمایت کرد، اما بیان داشت که اجازه‌ی سقط پیش از کسب قابلیت زنده ماندن توسط جنس، زمانی است که انجام سقط، موجب تحمل «بار بی‌مورد» بر مادر نشود، متعاقباً بسیاری از ایالت‌ها قوانینی وضع کردند که موجب تحمیل برخی محدودیت‌ها شد؛ این محدودیت‌ها عبارتند از: نیاز به انجام مشاوره، گذشتن دروهی انتظار، رضایت والدین یا اطلاع‌رسانی چنین محدودیت‌هایی اغلب قوانین تنظیم هدفمند ارائه‌دهندگان سقط (TRAP)^۱ به آنها در مورد افراد صغیر، وجود امکانات، و محدودیت بودجه. یکی از مهم‌ترین تصمیماتی که گزینه‌های انتخابی را محدود کرد، تصمیم سال ۲۰۰۷ دیوان عالی برای تجدیدنظر در پرونده *Gonzales* بر علیه *Carhart* و حمایت از قانون ممنوعیت سقط نسبی^۲ مصوب سال ۲۰۰۳ بود. این تصمیم مشکلاتی را در پی داشت، چرا که براساس نظر کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۴a) در پزشکی تعریفی برای سقط نسبی وجود ندارد. در سال ۲۰۱۶، حکم عالی قضایی بعضی قوانین TRAP در مورد سلامت کلی زنان در مقابل *Hellerstedt*^۳ را تغییر داد. با این روش، قضات اشاره کردند که قوانین سقط باید با مزایای ایمنی سلامت که محدوده دسترسی مشخصی دارد، موافق باشد.

ارایه‌دهندگان سقط

ACOG (۲۰۱۷d و ۲۰۱۴a) از حقوق قانونی زنانی که قبل از قابلیت زنده ماندن جنین اقدام به سقط کرده‌اند حمایت می‌کند و برای دسترسی بهتر آنها کمک می‌کند. کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۷a) از آموزش تکنیک‌های سقط به دستیاران حمایت می‌نماید. و شورای صدور اعتبارنامه برای فارغ‌التحصیلان رشته‌های پزشکی، فراهم کردن امکان کسب تجربه در زمینه سقط القایی در برنامه آموزش دستیاران رشته‌ی زنان و زایمان را الزامی کرد. در سال ۱۹۹۹ برنامه آموزش دستیار *Kenneth J. Ryan* به منظور کار بر روی برنامه‌های دستیار و بهبود آموزش سقط و تنظیم خانواده رایج شد.

که در هفته ۱۳ و یا قبل از آن کامل شده بودند. میزان سقط ۲۰۰ بر هر ۱۰۰۰ تولد زنده و ۱۲/۵ در هر ۱۰۰۰ زن بود.

طبقه‌بندی

سقط درمانی به خاتمه بارداری به دلیل اختلالات طبی گفته می‌شوند. اختلالات جراحی و دارویی گوناگون هستند و در این متن بحث شده‌اند. در موارد تجاوز یا رابطه جنسی با محارم، اکثر صاحب‌نظران خاتمه بارداری را منطقی می‌دانند. در حال حاضر شایع‌ترین اندیکاسیون، پیشگیری از تولد نوزادی با اختلالات قابل توجه ذهنی، متابولیک یا آناتومیک است.

ختم بارداری پیش از قابلیت زنده ماندن جنین، بنا به درخواست مادر (و نه به علل طبی) عموماً سقط اختیاری یا سقط داوطلبانه خوانده می‌شود. بیشتر سقط‌هایی که امروزه انجام می‌شوند، اختیاری هستند؛ از این رو این نوع سقط در زمره‌ی شایع‌ترین جراحی‌ها قرار دارد.

سقط در ایالات متحده

نفوذ قانونی

دیوان عالی در تصمیم خود در پرونده *Roe* بر علیه *Wade* (۱۹۷۳)، سقط اختیاری را قانونی اعلام کرد. این قانون تعیین می‌کند که هر ایالت تا چه حد می‌تواند در سقط جنین دخالت داشته باشد. برطبق این قانون در سه ماهه اول، تصمیم‌گیری در مورد سقط و نحوه انجام آن بایستی بر عهده قضاوت بالینی پزشک معالج باشد. پس از پایان سه ماهه اول، هر ایالت می‌تواند با توجه به سلامت مادر، روش‌های سقط را به نحو معقولی مجاز کند. و در نهایت پس از کسب قابلیت زنده ماندن توسط جنین، هر ایالت می‌تواند به استثنای مواردی که در آن جان یا سلامت مادر در خطر است، با ترجیح مصلحت حیات بالقوه انسانی، سقط را تنظیم و حتی ممنوع کند.

به سرعت قوانین دیگری نیز وضع شدند. در سال ۱۹۷۶ قانون *Hyde Amendment* استفاده از بودجه‌ی دولتی برای آرایه‌ی خدمات سقط را به جز در موارد تجاوز، زنا یا محارم، یا شرایط تهدیدکننده حیات ممنوع کرد. دیوان عالی در سال ۱۹۹۲ با تجدیدنظر در پرونده *Planned Parenthood* بر علیه

1- Targeted Regulation of Abortion Providers

2- Partial-Birth Abortion Ban Act

3- Whole Woman's Health v. Hellerstedt

مسئولیت‌های تکنسین‌های مراقبت سلامت در موقعیت فردی آنها در سقط القایی احترام می‌گذارد. این کالج همچنین از مشاوره و ارجاع در صورتی که تکنسین‌ها معتقد باشند که ختم بارداری ضرورتی ندارد، دفاع می‌کند.

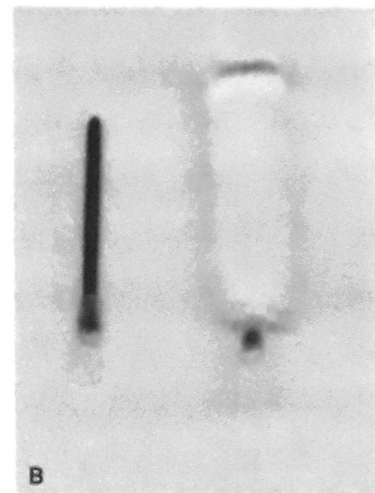
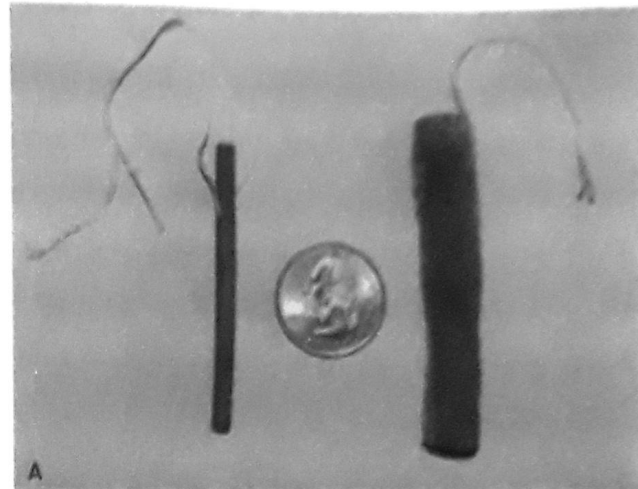
زنانی که به دنبال سقط هستند، دارای ۳ انتخاب می‌باشند: (۱) ادامه بارداری به همراه خطرات آن و مسئولیت‌های بچه‌داری؛ (۲) ادامه بارداری و سپردن نوزاد به فرزند خواندگی؛ (۳) یا انتخاب سقط به همراه خطرات آن. مشاورین آگاه و دلسوز بایستی تمامی این روش‌ها را به طور کامل معرفی کرده و اطلاعاتی در مورد آنها ارائه دهند، به گونه‌ای که یک زن یا زوج بتوانند تصمیمی آگاهانه اتخاذ کنند. (Templeton, ۲۰۱۱)

روش‌های سقط سه ماهه اول

خاتمه بارداری را می‌توان به چندین روش هم از طریق طبی و هم از طریق جراحی انجام داد. در صورت عدم ابتلای مادر به اختلالات طبی شدید، نیازی به بستری‌شدن وی در بیمارستان نیست (Guiahi, ۲۰۱۲). در صورت انجام سقط در خارج از بیمارستان، شرایط بایستی جهت احیای قلبی - تنفسی و انتقال فوری فرد به بیمارستان مهیا باشد (ACOG, ۲۰۱۴b).

■ سقط به روش جراحی آماده‌سازی قبل از عمل

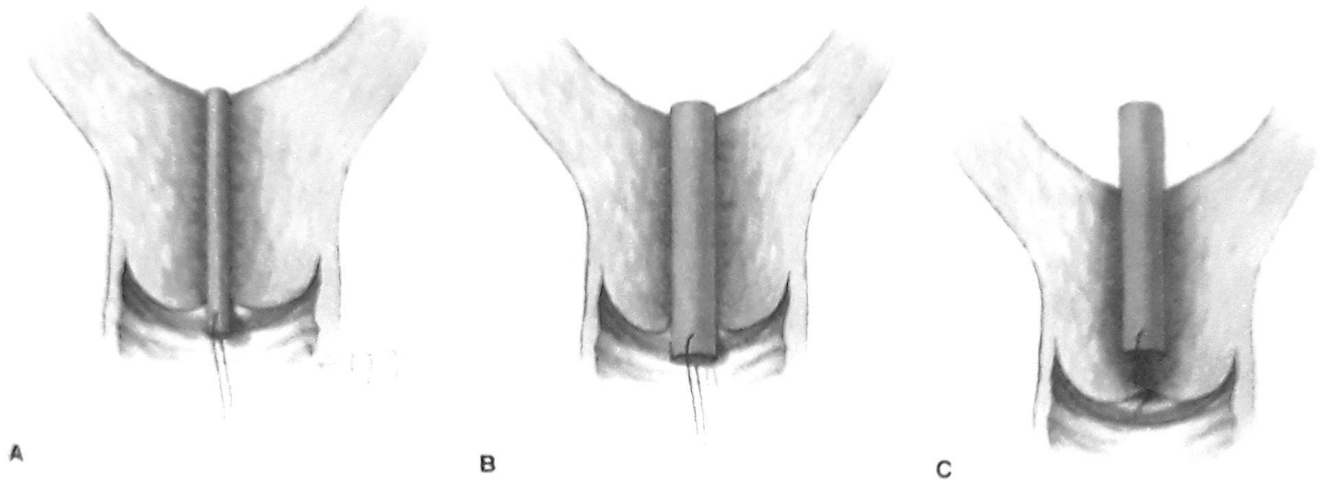
خاتمه دادن به بارداری از طریق جراحی شامل یک روش ترانس‌واژینال از طریق یک سرویکس نسبتاً متسع است. در تخلیه ترانس‌واژینال نرم‌کردن سرویکس قبل از عمل، کمک‌کننده است و معمولاً با اتساع کمتر دستی سرویکس حین عمل که با درد کمتر، و از نظر فنی با جراحی آسان‌تر، و مدت جراحی کمتر همراه است (Kapp & Webber, ۲۰۱۰). در حالت عادی، آماده‌سازی سرویکس زمان‌بر بوده و عوارض جانبی احتمالی دارد. در رویکرد اختیاری، بعضی، آماده‌سازی سرویکس را تنها برای ساکشن کورتاژ سه ماهه اول برای کسانی که در معرض عوارض بیشتری از اتساع سرویکس حین عمل جراحی (مثل تنگی سرویکس و نوجوانان) هستند، توصیه می‌کنند



تصویر ۵-۱۸. متسع‌کننده هیگروسکوپیک. در هر یک از انواع، فرم خشک دستگاه (چپ) پس از مواجهه با آب (سمت راست) (مانند وقتی که در کانال داخلی سرویکس قرار می‌گیرد) به صورت تصاعدی متورم می‌شود. A. لامیناریا. B. دیلاپان s.

برنامه‌هایی جهت آموزش‌های تکمیلی بعد از دستیاری در زمینه سقط و روش‌های جلوگیری از بارداری طراحی شده است. فلوشیپ رسمی تنظیم خانواده دو سال و به صورت تحصیلات تکمیلی است.

دیگر برنامه‌های آموزشی کمتر تدوین یافته‌اند، اما جنبه‌های تکنیکی سقط را به دستیاران آموزش می‌دهند تا آنها بتوانند سقط خودبخود و نیز خاتمه بارداری به علت مرگ جنین، ناهنجاری‌های شدید جنین و اختلالات طبی یا جراحی تهدیدکننده حیات را مدیریت نمایند. کالج (۲۰۱۶g) به نیاز و



تصویر ۱۸۶. جایگذاری لامیناریا پیش از D&C. A. لامیناریا درست پس از جاگذاری مناسب، که انتهای فوقانی آن درست در محاذات سوراخ داخلی است. B. ساعت‌ها بعد، در حالی که لامیناریا متورم شده و سرویکس نرم و متسع گشته است. C. لامیناریایی که بیش از حد از سوراخ داخلی عبور کرده است؛ ممکن است لامیناریا موجب پارگی پرده‌ها شود.

احتمال وارد شدن آن به حفره رحم می‌رود (تصویر ۱۸۶). بر این اساس، تعداد اسفنجه‌ها و متسع‌کننده‌ها که وارد می‌شوند باید به دقت شمرده شده و در پرونده بیمار ثبت شوند. هنگامی که tent گذاشته می‌شود، چندین گاز استریل در محل سوراخ خارجی رحم گذاشته می‌شود تا از خروج خودبخود آنها جلوگیری کند. بیمار می‌تواند بدون محدودیت حرکت کند، ادرار یا مدفوع داشته باشد.

Schneider و همکاران (۱۹۹۱) ۲۱ مورد از زنانی که پس از قراردادن متسع‌کننده هیگروسکوپیک نظرشان را عوض کرده بودند، گزارش کردند. از ۱۷ زنی که تصمیم به ادامه بارداری داشتند، ۱۴ مورد از آنها وضع حمل ترم، ۲ مورد وضع حمل پره‌ترم داشتند؛ یک مورد نیز دو هفته پس از برداشتن متسع‌کننده سقط کرد. هیچ‌یک از این زنان با وجود اینکه در سه مورد از آنها کشت سرویکس از نظر کلامیدیا تراکوماتیس مثبت بود، دچار عوارض ناشی از عفونت نشدند.

در مقابل متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک، از برخی داروها نیز برای آماده‌سازی سرویکس استفاده می‌شود. شایع‌ترین این داروها میزوپروستول است، دوز مورد استفاده $400\mu g$ است که برای مصرف زیربانی یا قرارگیری در فورنیکس خلفی واژن ۳-۴

(Allen, ۲۰۱۶). توجه شود که مراحل جراحی که در این قسمت گفته می‌شود در هر دو مورد سقط القایی و سقط خودبخودی که فیلاً بحث شد، به کار می‌رود.

در این میان، متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک ابزاری هستند که آب را از بافت سرویکس جذب کرده و با اتساع تدریجی خود موجب اتساع کانال اندوسرویکس می‌شوند. یکی از انواع متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک، از گونه‌های مختلف نوعی جلیک به نام لامیناریا به دست می‌آید؛ این جلیک‌ها از بستر قیاس تهیه می‌شوند (تصویر ۵-۱۸) که اندازه‌های متفاوت دارد و به این ابزارها که به نام tent نیز گفته می‌شوند، قابلیت جایگذاری در سرویکس‌های با اندازه‌های مختلف را می‌دهد. یکی دیگر از این متسع‌کننده‌ها Dilapan-S است که از یک ژل گلیکلی تشکیل شده است. هر نوع آن قابلیت اتساع قطر به ۳ تا ۴ برابر نوع خشک خود را دارد. اما Dilapan-S در عرض ۴ ساعت که بسیار سریع‌تر از ۱۲-۲۴ ساعتی است که در مورد لامیناریا لازم بود به این میزان می‌رسد (Fox, ۲۰۱۴).

در متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک، در صورت وارد کردن آنها در عمق کم احتمال خروج متسع‌کننده و یا اتساع ناکافی سوراخ داخلی سرویکس وجود دارد. و اگر بسیار عمیق وارد شود،

ساعت قبل از جراحی تجویز می‌شود. در مقابل، تجویز خوراکی تأثیر کمتر دارد و ممکن است طولانی باشد. یکی دیگر از عوامل مؤثر در نرم کردن سرویکس، یک آنتی‌پروژستین به نام میفه‌پریتون (میفه‌بریکس) است. این دارو ۲۰۰mg به صورت خوراکی ۲۴-۴۸ ساعت قبل از جراحی تجویز می‌شود (۲۰۰۰، Ashok). اما، هزینه آن و تأخیر بیشتر در این روش، معمولاً به جای استفاده از میزوپروستول است.

برای نرم کردن سرویکس، مطالعات تصادفی متسک‌کننده‌های هیگروسکوپیک و میزوپروستول را مقایسه کردند که متسک‌کننده‌های هیگروسکوپیک اتساع برابر تا اندکی بیشتر را نشان دادند. سایر پارامترهای جراحی متفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند (MacIsaac، ۱۹۹۹؛ Burnett، ۲۰۰۵؛ ۲۰۱۳، Bartz). متسک‌کننده‌های هیگروسکوپیک زمان جراحی را طولانی می‌کنند و می‌توانند ناراحت‌کننده باشند در حالی که میزوپروستول می‌تواند سبب تب، خونریزی و عوارض جانبی گوارشی شود.

سطح هموگلوبین و Rh اگر در ارزیابی زودرس پره‌ناتال انجام شده باشد، باید بررسی شود. غربالگری گنوره، سیفلیس و ویروس نقص ایمنی انسانی، هپاتیت B و کلامیدیا نیز باید انجام شود. عفونت‌های بارز سرویکس قبل از اعمال جراحی اختیاری درمان می‌شوند. برای جلوگیری از عفونت پس از سقط بعد از تخلیه جراحی سه ماهه اول و دوم، داکسی‌سیکلین پیش‌گیرانه، ۱۰۰mg خوراکی یک ساعت قبل و سپس ۲۰۰mg خوراکی بعد از جراحی داده شود (۲۰۱۱، Achilles؛ ۲۰۱۶a، ACOG). پیشگیری به‌خصوص برای اندوکاردیت عفونی در کسانی که بیماری دریچه‌ای قلب دارند در فقدان عفونت فعال لازم نیست (Nishimura، ۲۰۱۷). در خانم‌های باردار با احتمال خطر کم توصیه اختصاصی برای پیشگیری از ترومبواмбуولی وریدی در ساکشن کورتاژ ضرورت ندارد. در بیمارستان ما، توصیه به تحرک زودرس می‌کنیم.

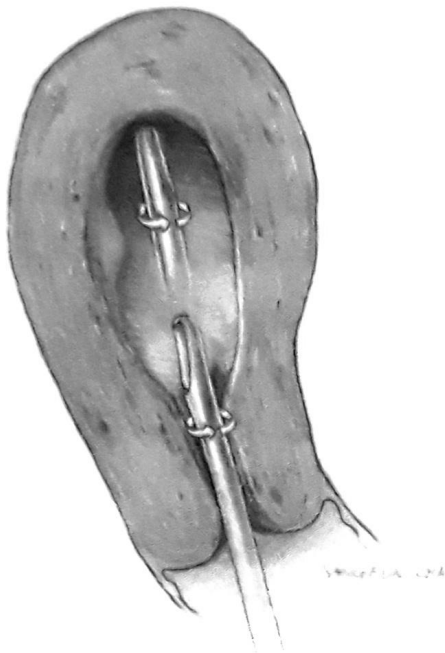
آسپیراسیون مکشی

این روش دیلاتاسیون مکشی و کورتاژ یا ساکشن کورتاژ نیز نام دارد. رویکردی ترانس سرویکال برای سقط جراحی است. در

این روش در ابتدا سرویکس متسع شده و سپس محصولات حاملگی خارج می‌شوند. به این منظور، کانولای غیرقابل انعطافی به منبع مکنده الکتریکی یا به سرنگ دستی ۶۰mL متصل می‌شود تا از طریق آنها مکش انجام شود. این کانولاها آسپیراسیون مکشی الکتریک (EVA) یا آسپیراسیون مکشی دستی (MVA) نام دارند. اتساع و کورتاژ برنده (D&C) روشی است که محتویات صرفاً به‌وسیله تراشیدن مکانیکی با یک کورت تیز (که امروزه به‌دلیل خونریزی زیاد، و زمان طولانی عمل در تخلیه بارداری استفاده نمی‌شود) از بین می‌روند (۲۰۱۱، WHO؛ ۲۰۱۶، انجمن سقط ملی). آنچه اهمیت دارد این است که این روش از کورتاژ تیز مختصر که متعاقب آسپیراسیون اولیه انجام می‌شود متفاوت است. در یک مطالعه، تقریباً ۵۰ درصد موارد سقط از این روش ترکیبی استفاده کرده بودند (O'Connell، ۲۰۰۹).

پس از معاینه رحم با دو دست جهت مشخص کردن اندازه و محل رحم، یک اسپکولوم وارد شده و سرویکس با بتادین یا محلول‌های مشابه شسته می‌شود. لبه قدامی سرویکس با تناکولوم دنداندار گرفته می‌شود. سرویکس، واژن و رحم به شدت توسط اعصاب شبکه فرانکن - هاوزر عصب‌دهی می‌گردند؛ شبکه فرانکن - هاوزر، درون بافت همبند مجاور رباط‌های رحمی - خاجی (uterosacral) و کاردینال قرار دارد. بنابراین، برای آسپیراسیون مکشی حداقل به تجویز رخت‌زا و یا ضد درد از طریق خوراکی یا داخل وریدی نیاز است و گاهی بلوک داخل سرویکال یا پاراسرویکال با لیدوکائین را نیز اضافه می‌کنند (۲۰۱۲، Renner؛ ۲۰۰۹، Allen). برای بلوک موضعی، اگر یک ماده‌ی بی‌حسی مانند ۵mL از لیدوکائین ۱ یا ۲ درصد، درست در مجاورت محل اتصال رباط رحمی - خاجی به رحم، در ساعت‌های ۴ و ۸ تزریق شود، تأثیر بیشتری خواهد داشت. گزارش شده است که بلوک داخل سرویکس (intracervical) با تزریق ۵ میلی‌لیتر لیدوکائین ۱ درصد در ساعت‌های ۱۲، ۳، ۶ و ۹، دارای تأثیری مشابه است (Mankowski، ۲۰۰۹). بی‌حسی عمومی یا ناحیه‌ای می‌تواند به‌صورت جایگزین استفاده شود.

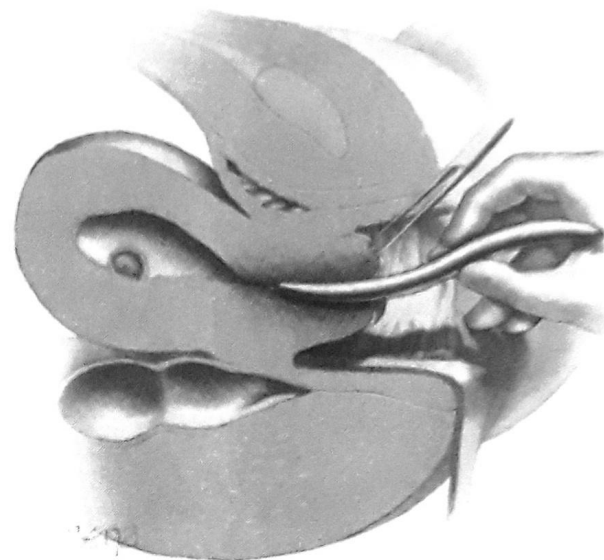
قبل از داخل کردن هر وسیله دیگر به رحم، سونوگرافی عمق و شیب رحم را مشخص می‌کند. در صورت لزوم، می‌توان



تصویر ۸-۱۸. یک کورت مکشی با عبور از سرویکس وارد رحم شده است. تصویر، حرکات چرخشی استفاده شده جهت آسپیراسیون محتویات را نشان می‌دهد.

ماهه اول، کانولای Karman به اندازه ۸-۱۲mm مناسب هستند. کانولای کوچک خطر باقی ماندن بافت داخل رحمی پس از عمل را دارند در حالی که کانولای بزرگ خطر آسیب رساندن به سرویکس و احساس ناراحتی بیشتر را دارند. برای شروع، کانولای مکشی در جهت فوندوس تا جایی که به مقاومت برخورد کند و سپس به سمت عقب در جهت سوراخ سرویکس حرکت داده شده و به طور محیطی چرخانده می‌شود تا تمامی سطح حفره رحمی را پوشش دهد (تصویر ۸-۱۸). زمانی که دیگر بافتی آسپیره نمی‌شود، بایستی یک کورتاژ تیز ملایم انجام گیرد تا هرگونه قطعات جفتی یا جنینی باقیمانده را خارج سازد (تصویر ۹-۱۸). شواهد قوی و محکمی از تأثیر زیاد، ایمنی و پذیرش بهتر بیمار برای هر دو روش MVA و EVA حکایت می‌کند (Lichtenberg, ۲۰۱۳).

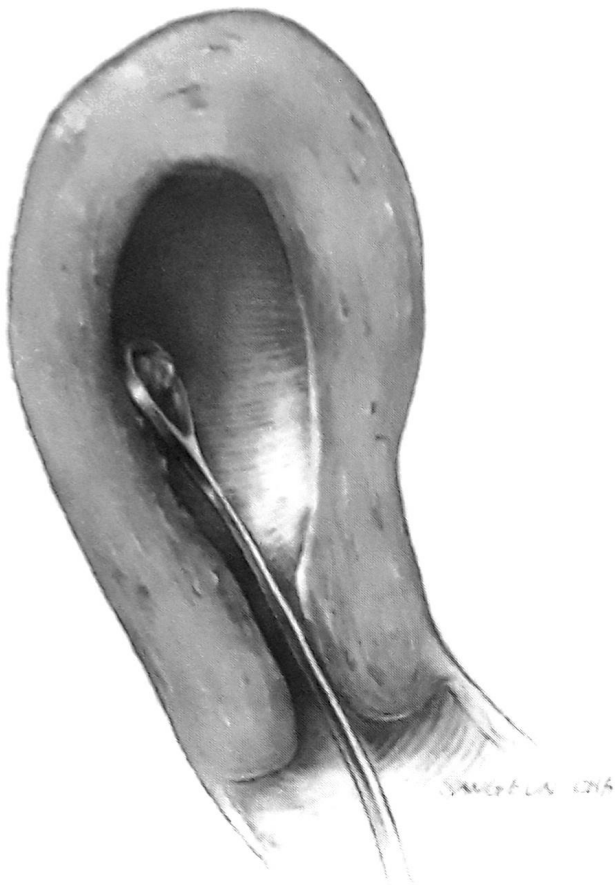
برای سقط‌هایی که در ۶ هفته بارداری و یا کمتر انجام می‌شود، اشکال قطعی نیست که بارداری ممکن است کوچک باشد و شاید به وسیله کورت خارج نشود. جهت شناسایی جفت در محتویات آسپیره شده، محتویات سرنگ در یک صافی



تصویر ۷-۱۸. اتساع سرویکس به کمک یک متسع‌کننده Hegar. توجه داشته باشید که انگشت چهارم و پنجم در سمت خارج واژن بر روی پرینه و کفل‌ها تکیه می‌کنند. این مانور از لحاظ ایمنی اهمیت بسیاری دارد، زیرا در صورتی که سرویکس به طور ناگهانی شل شود، این انگشتان مانع از ورود ناگهانی و کنترل نشده متسع‌کننده می‌شوند؛ این امر دلیل شایعی در پارگی رحم به شمار می‌رود.

سرویکس را با متسع‌کننده‌های Pratt، Hegar یا Hank بیشتر باز نمود تا یک کانولای مکشی با قطر مناسب به آن وارد شود. میزان اتساع مورد نیاز سرویکس تقریباً متناسب با سن بارداری است. اندازه Hegar قطر آن را برحسب میلی‌متر نشان می‌دهد. متسع‌کننده‌های Pratt و Hank برحسب واحد French درجه‌بندی شده‌اند که با تقسیم کردن شماره‌های French به عدد سه به واحد میلی‌متر تبدیل می‌شوند.

انگشتان چهارم و پنجم دستی که متسع‌کننده را به سرویکس وارد می‌کند، بایستی در حین وارد کردن متسع‌کننده به سوراخ داخلی، بر روی پرینه و کفل‌ها تکیه کنند (تصویر ۷-۱۸). این روش، اتساع با فشار را به کمترین میزان می‌رساند و محافظتی در مقابل سوراخ شدن رحم به حساب می‌آید. به دنبال اتساع، برای بسیاری از پروسه‌های آسپیراسیون سه



نستنشو داده می‌شوند تا از خون پاک شوند. سپس در یک ظرف پلاستیکی شفاف حاوی سالین قرار می‌گیرند و به کمک نور پس‌زمینه بررسی می‌شوند. (MacIsaac, ۲۰۰۰). بافت جفت از لحاظ ماکروسکوپی ظاهری نرم، کرکی و پرماند دارد. همچنین، استفاده از لنز تقویت‌کننده، کولیوسکوپ و یا میکروسکوپ می‌تواند دید را بهبود بخشد. در بارداری‌های ۷ هفته و کمتر، میزان سقط تقریباً ۲ درصد است (Paul, ۲۰۰۲؛ ۱۹۸۵، Kaunitz). بنابراین، اگر محصولات بارداری کاملاً مشخص نباشند، سطوح سرمی سربال hCG می‌تواند مشخص‌کننده باشد (Dean, ۲۰۱۵).

عوارض سقط

در خانمی که تحت سقط قرار می‌گیرد، میزان عوارض با سن بارداری افزایش پیدا می‌کند. از این عوارض، سوراخ شدگی رحم و پارگی‌های دستگاه تناسلی تحتانی ناشایع هستند ولی بالقوه جدی محسوب می‌شوند. در یک مرور سیستمیک از سقط‌های سه ماهه اول، میزان سوراخ شدگی رحم ≥ ۱ درصد و به اندازه میزان پارگی‌های واژینال یا سرویکال بود (White, ۲۰۱۵). سوراخ شدگی معمولاً هنگامی رخ می‌دهد که ابزاری بدون هیچ‌گونه مقاومتی تا عمق لگن وارد می‌شود. عوامل خطر شامل بی‌تجربگی اپراتور، آنومالی سرویکس یا جراحی قبلی سرویکال، نوجوان بودن بیمار، چندزا بودن بیمار و بالا بودن سن بارداری می‌باشد (Grimes, ۱۹۸۴؛ Allen, ۲۰۱۶). اگر سوراخ شدگی رحم کوچک و در ناحیه فوندوس باشد مثل هنگامی که این سوراخ به وسیله یک سوند رحمی و یا دیلاتور باریکی ایجاد شود، بررسی علائم حیاتی و خونریزی رحمی معمولاً کفایت می‌کند. اگر کانولای مکشی یا کورت تیز وارد حفره پریتون شود، آسیب قابل ملاحظه داخل شکمی محتمل است. در این موارد، اغلب ایمن‌ترین روش برای بررسی کامل و دقیق محتویات شکمی لاپاراسکپی یا پاروسکپی می‌باشد. سوراخ شدن رحم منع مطلق تکمیل کورتاژ تحت گاید مستقیم حین انجام لاپاروسکپی یا لاپاروتومی نیست (Owen, ۲۰۱۷).

بعد از کورتاژ سینیهای رحمی تشکیل می‌شود و با افزایش تعداد پروسه‌ها، احتمال ایجاد سینیهای افزایش می‌یابد. بیشتر

تصویر ۱۸-۹. وارد کردن یک کورت تیز. توجه کنید که ابزار همان‌طور که در تصویر ۷-۱۸ نیز نشان داده شد. به کمک انگشت نشانه و شست نگه داشته می‌شود؛ در حرکت دادن کورت، تنها بایستی از فشار این دو انگشت استفاده کرد.

موارد خفیف هستند و اهمیت باروری نامشخص دارند (۲۰۱۴). Hooker). اما، از میان موارد سندرم آشرمن، مواردی وجود دارد که دو سوم آنها به کورتاژهای سه ماهه اول مربوط هستند (Schenker, ۱۹۸۲).

از دیگر عوارض سقط سه ماهه اول خونریزی، برداشت ناکامل محصولات بارداری و عفونت‌های پس از عمل است که این موارد در سقط‌های دارویی جراحی هر دو مشاهده می‌شوند. خونریزی در سقط علل مختلف دارد. یک مورد که از طرف انجمن برنامه‌ریزی خانواده حمایت می‌شود خونریزی‌هایی است که پاسخ بالینی سریع دارد یا خونریزی‌هایی که حجم آنها بیش‌تر از ۵۰۰ mL است (Kerns, ۲۰۱۳). در سقط‌های جراحی سه ماهه

در بین سقطهای القایی قانونی که در هفته ۸ و کمتر از آن انجام می‌شود، یک سوم موارد به طریقه دارویی در ایالات متحده انجام می‌شوند (Jatlaoui, ۲۰۱۶). سه دارو به تنهایی یا در ترکیب با هم به کار می‌روند: میفه‌پریتون، متوترکسات و میزوپروستول. از این بین، میفه‌پریتون قابلیت انقباض رحم را افزایش می‌دهد (از طریق معکوس کردن مهار ناشی از پروژسترون) در حالی که میزوپروستول مستقیماً میومتر را تحریک می‌کند. هر دوی این داروها سرویکس را نرم و رسیده می‌کنند (Tang, ۲۰۰۷; Mahajan, ۱۹۹۷). متوترکسات بر تروفوبلاست اثر می‌کند و جلوی لانه‌گزینی را می‌گیرد. این دارو در حال حاضر به دلیل موجود بودن امروزه میفه‌پریتون که تأثیر بیشتر دارد، کمتر استفاده می‌شود.

موارد منع استفاده از سقط دارویی از معیارهای خروجی که در تحقیقات بالینی اولیه استفاده شده بودند، کنار گذاشته شده است. موارد احتیاط شامل اسباب داخل رحمی اخیر (IUD)، آنمی شدید، اختلالات انعقادی یا استفاده از داروی ضد انعقاد، درمان طولانی مدت سیستمیک با کورتیکواستروئید، نارسایی مزمن آدرنال، پورفیری ارثی، بیماری شدید کبد، کلیه، ریه یا قلبی عروقی یا افزایش فشارخون کنترل نشده (Guiahi, ۲۰۱۲). قابل توجه است که میزوپروستول برای کسانی که قبلاً جراحی رحم داشته‌اند در شکست زودرس بارداری مناسب است (Chen, ۲۰۰۸).

متوترکسات و میزوپروستول هر دو تراتورن هستند. بنابراین در صورت استفاده از این داروها، کامل کردن سقط ضروری است (Kozma, ۲۰۱۱; Hyoun, ۲۰۱۲; ۲۰۱۶). Auffret). در مصرف میفه‌پریتون، برای خانم‌هایی که تصمیم به ادامه بارداری بعد از مصرف این دارو می‌گیرند، میزان بارداری از ۱۰ تا ۴۶ درصد متغیر است (Grossman, ۲۰۱۵). میزان ناهنجاری‌های اصلی مرتبط با این دارو در یک سری ۴۶ تایی بارداری مواجهه شده با این دارو، ۵ درصد بود (۲۰۱۳). Bernard).

تجویز

چندین مدل تجویز مؤثر هستند و بعضی از آنها در جدول ۱۸-۷ نشان داده شده‌اند. ترکیب میفه‌پریتون / میزوپروستول به دلیل

اول، خونریزی در کمتر از یک درصد موارد عارضه‌دار می‌شود (White, ۲۰۱۵). آتونی، جفت غیرطبیعی و اختلالات انعقادی علل معمول هستند در حالی که ترومای جراحی جزو علل نادر به شمار می‌رود. در سقط دارویی، خونریزی شایع‌تر است. در مطالعاتی که بر روی بیشتر از ۴۲۰۰۰ خانم فنلاندی انجام شد، این خانم‌ها در بارداری کمتر از ۶۳ روز تحت سقط قرار گرفتند، خونریزی در ۱۵ درصد موارد سقط دارویی دیده شد ولی سقط جراحی تنها دو درصد خونریزی را به دنبال داشت (۲۰۰۹). Niinimäki).

عفونت عارضه دیگر است. یک مطالعه بر روی موارد سقط جراحی میزان تجمع ۰/۵ درصد را در کسانی که پروفیلاکسی دریافت کرده بودند در مقایسه با ۲/۶ درصد در کسانی که دارونما دریافت کرده بودند، گزارش کرد (Achilles, ۲۰۱۱). در مطالعه دیگری بر روی ۴۶۰۰ سقط سه ماهه اول، میزان عفونت بعد از عمل در روش‌های سقط دارویی و جراحی هر دو کمتر از ۰/۳ درصد بود (Upadhyay, ۲۰۱۵).

در سقط ناقص ممکن است به تخلیه مجدد نیاز باشد. در سقط دارویی، در یک مطالعه سیستماتیک این میزان تقریباً به ۵ درصد رسید (Raymond, ۲۰۱۳). میزان آسپیراسیون مجدد به دنبال سقط جراحی معمولاً کمتر از ۲ درصد است (۲۰۰۹). Ireland; Niinimäki, ۲۰۱۵).

در مجموع، سقط جراحی سه ماهه اول میزان تأثیر بیشتری (۹۶ تا ۱۰۰ درصد) نسبت به سقط دارویی (۸۳ تا ۹۸ درصد) دارد. سقط دارویی خطر عوارض تجمع‌ی بیشتری نیز دارد. گرچه تفاوت آن کمتر است (Lichtenberg, ۲۰۱۳). این موارد با مراحل تهاجمی‌تر کورتاژ و حفظ بیشتر حریم خصوصی افراد در سقط دارویی در تعادل قرار می‌گیرند.

■ سقط به روش طبی

موارد استفاده شده

در زنان منتخب مناسب، سقط سرپایی دارویی، انتخابی قابل قبول برای بارداری‌های با سن بارداری کمتر از ۶۳ روز است (ACOG, ۲۰۱۶c). گرچه در سنین بارداری بالاتر نیز مناسب است ولی میزان موفقیت کمتر می‌باشد.

در آخر، مقادیر hCG می‌توانند کمک کننده باشند. Barnhart و همکاران (۲۰۰۴b) دریافتند که کاهش ۸۸ درصدی در روز ۳ و ۸۲ درصدی در روز ۸ به دنبال تجویز میزوپروستول در مقایسه با سطوح قبل از عمل، با میزان ۹۵ درصدی موفقیت سقط کامل ارتباط دارند.

روش‌های سقط در سه ماهه دوم

در سه ماهه دوم، ناهنجاری‌های جنینی یا مرگ، عوارض سلامت مادر، سقط اجتناب‌ناپذیر یا تمایل به انجام سقط اندیکاسیون‌های تخلیه رحم هستند. مثل سه ماهه اول، سقط به دو صورت دارویی و جراحی انجام می‌شود، اما در سه ماهه دوم، به دلیل اندازه جنین و ساختار استخوانی او بیشتر D&E انجام می‌شود تا D&C.

از بین روش‌ها، D&E روش معمول انجام سقط القایی در سه ماهه دوم در ایالات متحده می‌باشد. از بین سقط‌های قانونی در سال ۲۰۱۳، ۹ درصد به روش D&E در سن بارداری بیشتر از ۱۳ هفته انجام شدند (Jatlaoui، ۲۰۱۶). بسیاری از مراحل دارویی و جراحی برای سقط‌های سه ماهه دوم مثل سه ماهه اول هستند و تفاوت‌های آنها در این قسمت توضیح داده شده‌اند.

■ اتساع و تخلیه (D&E) آماده‌سازی

با انجام D&E، اتساع عریض مکانیکی سرویکس منجر به تخلیه بخش‌های جنینی می‌شود. میزان اتساع مورد نیاز به افزایش سن بارداری و جنین بستگی دارد و دیلاتاسیون ناکافی خطر آسیب رساندن به سرویکس، سوراخ شدن رحم یا احتباس بافت را به دنبال دارد (Peterson، ۱۹۸۳). بنابراین، آماده‌سازی سرویکس قبل از جراحی توصیه می‌شود و روش‌های اصلی شامل متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک یا میزوپروستول است.

با استفاده از لامیناریا، آماده‌سازی شبانه سبب اتساع مطلوب سرویکس می‌شود (Fox، ۲۰۱۴). در موارد نادری احتمال دارد لامیناریا به اندازه کافی سرویکس را متسع نکند و جایگذاری متوالی لامیناریا با چند عدد tent طی چند روز روش دیگری است

تأثیر بیشترشان مطلوب هستند. در حال حاضر، برای بارداری‌های کمتر از ۶۳ روز، رژیم که بیشتر از همه مورد قبول است، میفپریستون می‌باشد که به صورت خوراکی ۲۰۰mg در روز اول و سپس ۲۴-۴۸ ساعت بعد، ۸۰۰mg میزوپروستول به روش واژینال، بوکال یا زیر زبانی تجویز می‌شود (ACOG، ۲۰۱۶c). رژیم دیگر، ۶۰۰mg میفپریستون خوراکی است که ۴۸ ساعت بعد با میزوپروستول خوراکی به میزان ۴۰۰mg ادامه داده می‌شود (Spitz، ۱۹۹۸). در صورت تمایل، میفپریستون و میزوپروستول می‌تواند در خانه توسط خود شخص استفاده شود (۲۰۱۵، Chong). در کلینیک‌های برنامه‌ریزی شده والدین برای سقط دارویی سه ماهه اول، داکسی‌سیکلین با دوز ۱۰۰mg خوراکی روزانه به مدت ۷ روز همراه با داروی سقط‌آور تجویز می‌شود (Fjerstad، ۲۰۰۹). سپس خانم باردار ترخیص شده و برای ویزیت ۱ تا ۲ هفته بعد قرار ملاقات گذاشته می‌شود.

علائم طی ۳ ساعت متعاقب تجویز میزوپروستول رخ می‌دهد و شامل اسهال، استفراغ، تب و لرز است. خونریزی و کرامپ با سقط دارویی معمولاً شدیدتر از خونریزی قاعدگی است. بنابراین، ضد درد کافی که معمولاً شامل یک مخدر است، تجویز می‌شود. اگر خونریزی، دو نوار بهداشتی یا بیشتر را در یک ساعت به مدت حداقل ۲ ساعت پر کند، بیمار باید با پزشک خود تماس بگیرد تا لازم باشد معاینه و ویزیت مجدد انجام شود.

در موعد پیگیری، معاینه سونوگرافی بعد از سقط به صورت معمول ضرورتی ندارد (Clark، ۲۰۱۰). در عوض، ارزیابی بیمار با معاینه لگنی دو دستی توصیه می‌شود. در صورتی که سونوگرافی به دلیل احتمال عدم وقوع سقط یا تعیین علت خونریزی لازم باشد، می‌توان با تفسیر صحیح اسکن از انجام جراحی غیرضروری اجتناب کرد بخصوص در صورتی که ساک بارداری دیده نشود و خونریزی زیاد نباشد. در نتیجه مداخله ضروری نیست. این مورد حتی هنگامی که رحم در سونوگرافی محتوی دبری‌های مشخص باشد، صحت دارد و شایع است (۲۰۰۰، Paul). اندازه‌های کمتر از ۱۵mm و کمتر از ۳۰mm بعنوان حد آستانه برای نشان دادن موفقیت تخریب استفاده شده‌اند (۲۰۰۵، Zhang؛ ۱۹۹۹، Nielsen). مطالعه دیگری گزارش کرد که الگوی سونوگرافی چند لایه نشانگر سقط موفق است (Tzeng، ۲۰۱۳).

(Ben-Ami).

Dilapan-S نیز برای آماده‌سازی سرویکس مناسب است. این وسیله در عرض ۴ ساعت به حداکثر اثر خود می‌رسد بنابراین در اعمال جراحی که همان روز قرار است انجام شود ارجح است (Newmann, ۲۰۱۴).

میزوپروستول را می‌توان به جای متسع‌کننده‌های هیدروسکوپیک برای آماده‌سازی سرویکس به کار برد. دوز معمول آن $400 \mu g$ است که از راه واژن یا از راه دهانی ۳-۴ ساعت قبل از D&E داده می‌شود. کارآزمایی‌های تصادفی برحسب توانایی میزوپروستول برای رسیدن به نتایج برابر با متسع‌کننده‌های هیدروسکوپیک متغیر هستند (Sagiv, ۲۰۱۵; Goldberg, ۲۰۱۳; Bartz, ۲۰۱۳). اضافه شدن میزوپروستول به لامیناریا باعث می‌شود افزایش کمی در میزان اتساع سرویکس رخ دهد ولی عوارض جانبی آن بسیار شدید است (Edelman, ۲۰۰۶).

مطالعات کمی میفه‌پریتون را در نرم‌سازی سرویکس بررسی کرده‌اند. در یکی از آنها، میفه‌پریتون به تنهایی اتساع کمتری نسبت به متسع‌کننده‌های هیدروسکوپیک ایجاد کردند (Borgatta, ۲۰۱۲). در کارآزمایی دیگری، میفه‌پریتونی که ۴۸ ساعت قبل از میزوپروستول تجویز شده بود، اتساع بیشتری در مقایسه با میزوپروستول به تنهایی در سرویکس ایجاد کرد (Carbonell, ۲۰۰۷). در آخر، Goldberg و همکاران (۲۰۱۵) اتساع هیگروسکوپیک را با و بدون اضافه کردن میفه‌پریتون مقایسه کردند. آنها در بارداری کمتر از ۱۹ هفته تفاوتی مشاهده نکردند ولی در سنین بارداری بالاتر، ترکیب این داروها به پیشبرد عمل کمک کرد.

در مجموع، متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک برای آماده‌سازی سرویکس قبل از انجام D&E مؤثر هستند. برای کسانی که می‌خواهند همان روز عمل را انجام دهند، Dilapan-S به تنهایی یا میزوپروستول به تنهایی فوایدی دارد. عوامل لایه‌برداری ممکن است در سنین بارداری بالاتر یا برای پاسخ‌های ناکافی به متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک به تنهایی مفید باشند. با این وجود، لایه‌بردارها هزینه و عوارض جانبی بیشتر دارند (Shaw, ۲۰۱۶).

مردول ۱۸۷. رژیم‌های طبی برای ختم بارداری در اوایل آن

سه ماهه اول

میفه‌پریتون / میزوپروستول

- میفه‌پریتون، ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم خوراکی، سپس:
- میزوپروستول، ۲۰۰ تا ۶۰۰ میکروگرم خوراکی یا ۴۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم واژینال، بوکال یا زیرزبانی که ۲۴-۴۸ ساعت بعد داده می‌شود.

میزوپروستول به تنهایی

- $800 \mu g$ واژینال یا زیرزبانی، تکرار تا سه دوز

متوتروکسات / میزوپروستول

- متوتروکسات، $50 mg/m^2$ BSA عضلانی یا خوراکی، سپس:
- میزوپروستول، ۸۰۰ میکروگرم واژینال ظرف ۳-۷ روز؛ تکرار آن در صورت نیاز یک هفته بعد از تجویز متوتروکسات اولیه

سه ماهه دوم

میفه‌پریتون / میزوپروستول

- میفه‌پریتون، ۲۰۰ mg خوراکی، سپس میزوپروستول $400 \mu g$ که هر ۳ ساعت تا ۵ دوز از راه دهانی یا واژینال بعد از ۲۴-۴۸ ساعت داده می‌شود.

میزوپروستول به تنهایی

- میزوپروستول $800 \mu g$ تا ۶۰۰ از راه واژن و سپس $400 \mu g$ از راه واژن یا دهانی هر ۳ ساعت تا ۵ دوز

دینوپروستون

- نیاف واژن ۲۰ mg هر ۴ ساعت

اکسی‌توسین غلیظ شده

- ۵۰ واحد اکسی‌توسین در ۵۰۰ mL سالین نرمال که طی ۳ ساعت تزریق شود، سپس دیورز ۱ ساعته برقرار شده (بدون اکسی‌توسین)؛ سپس به روش مشابه به ترتیب با دوز ۱۵۰، ۲۰۰، ۲۵۰ و نهایتاً ۳۰۰ واحد اکسی‌توسین افزایش می‌یابد که هر کدام در ۵۰۰ mL سالین نرمال حل می‌شوند.

- تاریخچه دوزهای ۲۰۰ میلی‌گرمی و ۶۰۰ میلی‌گرمی مشابه است.

- تاریخچه روش خوراکی کمتر بوده و احتمال تهوع و اسهال در آن بیشتر است.

- روش زیرزبانی نسبت به روش واژینال، عوارض بیشتری دارد.

- تاریخچه روش واژینال هر ۳ تا ۱۲ ساعت داده می‌شود؛ و به روش زیرزبانی هر ۳ تا ۴ ساعت.

- تاریخچه روش‌های مختلف تجویز مشابه است.

- تاریخچه درمان در صورت تجویز در روز ۳ یا ۵ مشابه است.

BSA = مساحت سطح بدن

(Stubblefield, ۱۹۸۲). افزودن میزوپروستول یا

میفه‌پریتون به لامیناریا روش دیگری است (۲۰۱۵).

افزایش می‌دهند. به محض تشخیص، پلاستیک‌اکرتا معمولاً منجر به هیستروکتومی می‌شود (Matsuzaki, ۲۰۱۵). در جفت سرراهی، D&E برای خارج کردن سریع جفت ارجح است ولی امکانات انتقال خون و فراورده‌های خونی و انجام هیستروکتومی احتمالی باید مدنظر باشد (Perriera, ۲۰۱۷; ACOG, ۲۰۱۷). ممکن است القا با دارو انتخاب شود ولی خطر انتقال خون بیشتر از D&E است (Ruano, ۲۰۰۴; Nakayama, ۲۰۰۷). یافته‌ها اندک هستند ولی آمبولیزاسیون شریان رحمی قبل از زایمان می‌توان خطر خونریزی را کاهش دهد (Pci, ۲۰۱۷).

زایمان سزارین قبلی منع انجام D&E نیست و ممکن است این روش بر استفاده از پروستاگلاندین‌ها برای کسانی که سابقه چندین مرتبه هیستروتومی قبلی دارند، ارجح باشد (۱۹۹۴, Schneider; Ben-Ami, ۲۰۰۹). در سقط دارویی، میزان پارگی رحم در مواردی که یک مورد سزارین قبلی وجود داشته، ۰/۴ درصد است (Berghella, ۲۰۰۹). با استفاده از داده‌های کمتری، این میزان در مواردی که دو یا بیشتر سزارین قبلی وجود داشته است به ۲/۵ درصد می‌رسد (Andrikopoulou, ۲۰۱۶). اگر در فردی که سابقه سزارین هیستروتومی دارد بخواهیم از دارویی استفاده کنیم، میزوپروستول انتخاب خوبی است. پروستاگلاندین E₂ (PGE₂) نیز خطرات مشابهی دارد (Reichman, ۲۰۰۷; le Roux, ۲۰۰۱).

■ سایر روش‌های جراحی

اتساع و خارج‌سازی (D&E)^۳ مشابه D&E است بجز آنکه ساکشن کانولا برای خارج کردن محتویات داخل جمجمه‌ای بعد از زایمان بدن جنین از سرویکس متسع انجام می‌شود. این کار به خارج‌سازی جنین کمک می‌کند و آسیب رحم یا سرویکس که به علت ابزارهای بزرگ یا استخوان‌های جنین ایجاد می‌شود را کاهش می‌دهد. نام دیگر D&E، *intact D&E* است. در سخنرانی‌های سیاسی، این عمل سقط تولد ناقص^۴ گفته می‌شود.

در سقط اختیاری، بعضی برای جلوگیری از تولد زنده یا اجتناب از نقض مقررات ممنوعیت قطع عضو سقط جنین^۱ قبل از D&E اقدام به مرگ جنین می‌کنند (Diedrich, ۲۰۱۰). به این منظور، قبل از نرم کردن سرویکس محلول کلریدپتاسیم داخل قلبی و یا ۱mg دیگوکسین به داخل آمیون و یا داخل جنین تزریق می‌شود (White, ۲۰۱۶; Sfakianaki, ۲۰۱۴).

روش

طی انجام D&E، سونوگرافی در تمامی موارد یا در موارد بحث برانگیزتر انجام می‌شود. پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک قبل از عمل مثل سقط‌های سه ماهه اول است. برای کاهش خونریزی پس از عمل، وازوپرسین، ۲-۴ واحد در ۲۰mL سالین یا بی‌حس کننده به‌صورت داخل سرویکس یا قسمتی از بلوک پاراسرویکال تزریق می‌شود (Schulz, ۱۹۸۵; Kerns, ۲۰۱۳). به محض آنکه اتساع کافی سرویکس حاصل شد، مرحله اولیه جراحی با درناژ مایع آمنیوتیک بوسیله ساکشن کانولای ۱۱-۱۶mm یا با آمنیوتومی و استفاده از جاذبه زمین شروع می‌شود. این کار خطر آمبولی با مایع آمنیوتیک را کاهش داده و جنین را تا پائین‌ترین سگمان رحمی جابجا می‌کند تا خروج آن آسان‌تر باشد (Prager, ۲۰۰۹; ۲۰۱۷, Owen).

در بارداری‌های بالای ۱۶ هفته، جنین معمولاً قسمتی با استفاده از فورسپس Sopher یا سایر ابزار تخریبی خارج می‌شود. با خروج کامل جنین، کورت وکیوم سوراخدار بزرگ^۲ برای خارج کردن جفت و بافت باقیمانده به کار می‌رود.

عوارض اصلی در روش D&E شایع نیستند و میزان آنها از ۰/۲ تا ۲ درصد در مطالعات بزرگ متفاوت است (۱۹۸۳, Peterson; ۲۰۱۵, Lederle; ۱۹۸۲, Cates). این عوارض شامل سوراخ شدن رحم، پارگی سرویکس، خونریزی رحمی و عفونت پس از سقط می‌باشند. عوارض نادر شامل اختلالات انعقادی مثل انعقاد داخلی عروقی منتشر (DIC) یا آمبولی مایع آمنیونیک است (Ray, ۲۰۰۴; York, ۲۰۱۲).

جفت غیرطبیعی

جفت سرراهی یا سندرم‌های اکرتا، احتمال خطرات D&E را

1- Partial Birth Abortion Ban Act

2- Large-bore vacuum curette

3-Dilation and extraction

4- Partial birth abortion

پروستاگلاندین آزاد کنند (Olund, ۱۹۸۰). این ماده در خارج از سلول تخم که خارج از آمینون است کار گذاشته می‌شود و با عوارض بیشتر و زمان طولانی‌تر زایمان در مقایسه با میزوپروستول همراه است (Boza, ۲۰۰۸).

■ ارزیابی جفت و جنین

در بارداری‌های سه ماهه دوم، D&E یا القاء دارویی از نظر بالینی و روانی مناسب است. بنابراین، اندیکاسیون بالینی و موارد بیمار به انتخاب کمک می‌کنند (Kerns, ۲۰۱۲; Burgoine, ۲۰۰۵). به محض زایمان، مشاهده و نگهداشتن جنین ممکن است از جانب بیمار خوشایند باشد و یا نباشد (Sloan, ۲۰۰۸).

ارزیابی جنین مرده در فصل ۳۵ شرح داده شده است. یک جزء از این بررسی اتوپسی که در سقط‌های سه ماهه دوم یا سقط به دلیل ناهنجاری ارزشمند می‌باشد. مثلاً، در بررسی بر روی ۴۸۶ از تمام رده‌های سنی که سقط سه ماهه دوم داشتند، ناهنجاری جنینی در ۱۳ درصد موارد تشخیص داده شد (۲۰۰۹، Joo). در بررسی دیگری، یک سوم جنین‌های طبیعی، کوریوآمینونیت داشتند که مربوط به قبل از زایمان بوده است (۲۰۱۰، Allanson). در حقیقت، بر طبق مطالعات Srinivas و همکاران (۲۰۰۸)، ۹۵ درصد جفت‌ها در سقط‌های سه ماهه دوم غیرطبیعی هستند. سایر ناهنجاری‌ها شامل انفارکت‌ها ترومبوزهای عروقی می‌باشند.

در سقط‌های دارویی یا جراحی، بعدی می‌تواند اطلاعاتی درخصوص سقط بدهد ولی نمونه‌های قطعه قطعه شده D&E اطلاعات کمتری نسبت به جنین‌های سالم می‌دهند (۲۰۱۴، Lal; Gawron, ۲۰۱۳). بر روی نمونه‌های هر کدام از این روش‌ها نیز می‌توان کاربوتیپ انجام داد (Bernick, ۱۹۹۸).

عواقب سقط اختیاری

میزان مرگ و میر ناشی از سقط القایی قانونی در ایالات متحده از ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۲ تنها ۱ مورد در هر ۱۰۰ هزار سقط است (۲۰۱۶، Jattaoui). سقط‌های زودتر ایمن‌تر هستند. مثلاً، Zane و همکاران (۲۰۱۵) میزان مرگ و میر در هفته ۸ بارداری و کمتر را

در بعضی از خانم‌هایی که در نیمه دوم بارداری هستند و تمایل به عقیم‌سازی دارند، هیستروتومی و TL منطقی است. در صورت وجود بیماری رحمی قابل ملاحظه، هیستروکتومی درمان ایده‌آل است. در بعضی از موارد که القای دارویی در سه ماهه دوم یا شکست مواجه می‌شود، هر کدام از این روش‌ها می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

■ سقط طبی

در میان روش‌های غیرتهاجمی، روش اصلی رژیم میفه‌پرستون به همراه میزوپروستول یا میزوپروستول به تنهایی است (جدول ۱۸۷). از این دو روش، رژیم ترکیبی دوره درمان کوتاه‌تری دارد (۲۰۱۱، Ngol; Kapp, ۲۰۰۷). متسع‌کننده‌های هیگروسکوپیک با این رژیم ترکیبی زمان زایمان را سرعت می‌بخشد (۲۰۱۷، Vincienne; Mazouni, ۲۰۰۹). در روش انتخابی میزوپروستول، تجویز خوراکی منجر به زمان طولانی‌تر زایمان در مقایسه با روش تجویز زیر زبانی یا واژینال می‌شود (۲۰۱۴، Dickinson). آنتی‌بیوتیک‌های پیش‌گیرانه معمولاً تجویز نمی‌شوند و به جای آن مراقبت از عفونت در حین زایمان اجرا می‌شود (۲۰۱۱، Achilles).

داروی القاکننده دیگر، PGE₂، در مقایسه با میزوپروستول اثرات و عوارض جانبی مشابهی دارد (۲۰۰۸، Jansen; ۱۹۹۴، Jain). تجویز همزمان ضد تهوعی مثل متوکلوپرامید (Reglan)، ضد تبی مثل استامینوفن و ضد اسهالی مثل دیفنوکسیلات/آتروپین (Lomotil) به جلوگیری یا درمان علائم کمک می‌کند. دینوپروستون (PGE₂ Proststin) موجود در ایالات متحده است، اما، قیمت بیشتر آن و پایداری دارویی ضعیف آن در دمای اتاق این دارو را به دارویی با جذابیت کمتر نسبت به میزوپروستول تبدیل کرده است.

از داروهای دیگر، اکسی‌توسین با دوز بالا در سالین می‌تواند منجر به سقط در سه ماهه دوم در ۸۰-۹۰ درصد موارد شود (جدول ۱۸۷). اما، در مقایسه میزوپروستول میزان موارد القاء سقط موفق بیشتر و زایمان سریع‌تری دارد (۲۰۱۳، Alavi). اتاکریدین لاکتات که به‌ندرت استفاده می‌شود، ماده ضد عفونی آلی است که ماست‌سل‌های میومتر را فعال می‌کند و

(Curtis, ۲۰۱۶).

برای خانم‌هایی که تمایل به شروع بارداری دیگری دارند، ضرورتی ندارد که بارداری به تعویق بیافتد. به‌ویژه که Wong و همکارانش (۲۰۱۵) دریافتند که میزان تولدهای زنده گروهی که در سه ماه اول بعد از سقط باردار شده بودند در مقایسه با آنها که بعد از آن باردار شده بودند، یکسان بود. سایرین نیز نتایج اطمینان‌بخش مشابهی با استفاده از بارداری ظرف ۶ ماه پس از سقط در مقایسه با بعد از آن به دست آوردند (Love, ۲۰۱۰; Kangatharan, ۲۰۱۷).

منابع

- Achilles SL, Reeves MF. Society of Family Planning: Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP guideline 20102. *Contraception* 83(4):295, 2011
- Achiron R, Tadmor O, Mashiach S: Heart rate as a predictor of first-trimester spontaneous abortion after ultrasound-proven viability. *Obstet Gynecol* 78(3 Pt 1):330
- Alavi A, Rajaei M, Amirian M, et al: Misoprostol versus high dose oxytocin and laminaria in termination of pregnancy in second-trimester pregnancies. *Electron Physician* 5(4):713, 2013
- Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al: Pregnancy outcome in women before and after cervical conization: population based cohort study. *BMJ* 18:337, 2008
- Allanson B, Jennings B, Jacques A, et al: Infection and fetal loss in the mid-second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50(3):221, 2010
- Allen RH, Fitzmaurice G, Lifford KL, et al: Oral compared with intravenous sedation for first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):276, 2009
- Allen RH, Goldberg AB: Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *Contraception* 93(4):277, 2016
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Misoprostol for post-abortion care. Committee Opinion No. 427, February 2009
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Abortion policy. College Statement of Policy. January 1993, Reaffirmed 2014a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Induced abortion. In *Guidelines for Women's Health Care*, 4th ed. Washington, 2014b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. Practice Bulletin No. 104, May 2009, Reaffirmed 2016a
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Cerclage for management of cervical insufficiency. Practice Bulletin No. 142, February 2014, Reaffirmed 2016b
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Medical management of first-trimester abortion. Practice Bulletin No. 143, March 2014, Reaffirmed 2016c
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Microarray and next generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. Committee Opinion No. 682, December 2016d
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462, August 2010, Reaffirmed 2016e
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 172, October 2016f
- American College of Obstetricians and Gynecologists: The limits of conscientious refusal in reproductive medicine. Committee Opinion No. 385, November 2007, Reaffirmed 2016g
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175, December 2016h
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. Practice Bulletin No. 120, June 2011, Reaffirmed 2016i
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Abortion training and education. Committee Opinion No. 612, November 2014, Reaffirmed 2017a

۲/۳- مرگ در هر ۱۰۰/۰۰ عمل؛ ۲/۵ مرگ در هفته ۱۴ تا ۱۷ و ۶/۷ در هفته ۱۸ یا بیشتر گزارش کردند. همان‌طور که Raymond و Grimes (۲۰۱۲) نیز بر آن تأکید کرده‌اند، در صورت ادامه بارداری میزان مرگ‌ومیر مادر ۱۴ برابر بیشتر خواهد بود.

داده‌های مربوط به وضعیت سلامت مادر پس از سقط و نتایج بارداری‌های بعدی محدوداند. با توجه به مطالعات، دلیلی بر افزایش اختلالات روانی یافت نشده است (Munk-Olsen, ۲۰۱۱; Biggs, ۲۰۱۷). داده‌های مربوط به سلامت باروری پس از سقط محدود است، گرچه میزان نازایی و حاملگی نابجا افزایش نیافته است. در صورت ابتلا به عفونت، به ویژه عفونت‌های ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس، ممکن است استثنائاتی وجود داشته باشد. به‌طور خاص، چندین مطالعه نشان داده‌اند که وضع حمل زودرس به دنبال تخلیه جراحی به ۱/۵ برابر افزایش می‌یابد (۲۰۱۶, Saccone; ۲۰۱۴, Makhoul; ۲۰۱۶, Lemmers). این احتمال با افزایش تعداد موارد ختم بارداری بیشتر می‌شود (۲۰۱۲, Klemetti; ۲۰۱۳, Hardy). به نظر می‌رسد که نتایج بارداری‌های بعدی صرف‌نظر از اینکه سقط قبلی به شیوه طبی انجام شده باشد یا جراحی، مشابه‌اند (۲۰۱۳, Männistö; ۲۰۰۷, Virk).

پیشگیری از بارداری پس از سقط

بعد از درمان دارویی یا جراحی سقط زودرس، تخمک‌گذاری در عرض ۸ روز مجدداً برمی‌گردد ولی زمان متوسط آن ۳ هفته است (۲۰۱۱, Stoddard; ۱۹۷۸, Lahteenmaki). بنابراین، گرچه بارداری دیگری بالاخره مدنظر است، جلوگیری مؤثر از بارداری برای کاهش میزان بروز موارد ناخواسته بارداری (که ۴۵ درصد در سال ۲۰۱۱ در ایالات متحده بوده است) کمک کننده بوده است (۲۰۱۶, Finer). در داوطلبین مناسبی که در فصل ۳۸ توضیح داده شده‌اند، وسیله داخلی رحمی (IUD) بعد از تکمیل سقط دارویی و یا انجام سقط جراحی در رحم گذاشته می‌شود (۲۰۱۷, Korjamo; ۲۰۱۱, Bednarek). هر کدام از سایر درمان‌های جایگزین هورمونی نیز می‌تواند در این زمان آغاز شود.

فصل ۱۹



بارداری نابجا @khu_medical

متحده، نابجا هستند (Stulberg، ۲۰۱۴؛ Hoover، ۲۰۱۱)، این نسبت کوچک به تنهایی مسئول ۶ درصد از مرگ‌های مرتبط با بارداری هستند (Creanga، ۲۰۱۷). خوشبختانه، آزمایش‌های اندازه‌گیری سطح زیرواحد بتای گنادوتروپین جفتی انسان (β -hCG) در سرم و ادرار و سونوگرافی ترانس واژینال، تشخیص زود هنگام را ممکن ساخته‌اند. در نتیجه هم میزان بقای مادر و هم حفظ قدرت باروری هر دو افزایش می‌یابند.

بارداری لوله‌ای

■ طبقه‌بندی

حدود ۹۵ درصد از بارداری‌های نابجا، در قسمت‌های مختلف لوله فالوپ روی می‌دهند. این قسمت‌ها در فصل ۲ (تصویر ۲-۱۴) نشان داده شده‌اند. شایع‌ترین محل بارداری‌های نابجا بخش آمپول لوله‌های رحمی (۷۰ درصد) و پس از آن تنگه لوله فالوپ (۱۲ درصد) است. فیمبریا (۱۱ درصد) و بارداری در قسمت بینابینی لوله (۲ درصد) را تشکیل می‌دهند (Bouyer، ۲۰۰۲). ۵ درصد باقی‌مانده از بارداری‌های نابجا که در لوله فالوپ نیستند، در تخمدان‌ها، حفره صفاق، درون سرویکس، یا محل اسکار سزارین‌های قبلی لانه‌گزینی می‌کنند. گاهی اوقات، در یک بارداری چندقلویی، یکی از قلم‌ها لانه‌گزینی طبیعی رحمی دارد، در حالی که لانه‌گزینی قل دیگر نابجا است. میزان بروز طبیعی این گونه بارداری‌های هتروئوتیک تقریباً ۱ مورد از هر ۳۰ هزار بارداری است (Reece، ۱۹۸۳). با این حال به دلیل فناوری کمکی

بارداری لوله‌ای

تظاهرات بالینی

تشخیص به کمک چند روش

درمان طبی

درمان به روش جراحی

درمان جراحی

بارداری در قسمت بینابینی لوله

بارداری در محل اسکار سزارین

بارداری سرویکال

بارداری شکمی

بارداری تخمدانی

به محضی که بارداری خارج رحمی پاره نشده تشخیص داده شد، برداشتن فوری آن از طریق لاپاروتومی به صورت اورژانسی ضرورت دارد. چرا که هر زمان امکان پارگی آن وجود دارد و بیمار قبل از آنکه عمل به او کمکی کند، به دلیل خونریزی خواهد مرد.

J. Whitridge Whilliams (1903)

پس از لقاح و عبور از لوله‌ی فالوپ، بلاستوسیست به طور طبیعی در پوشش اندومتری حفره رحم لانه‌گزینی می‌کند. لانه‌گزینی در هر محل دیگری، یک بارداری نابجا^۱ محسوب می‌شود. ۰/۵ تا ۱/۵ درصد از تمام بارداری‌های سه ماهه نخست در ایالات

باروری (ART) میزان بروز کلی آنها به ۹ مورد از هر ۱۰۰۰۰ بارداری افزایش یافته است (Perkins, ۲۰۱۵). به ندرت، بارداری‌های دوقلویی در لوله به صورتی که هر دو قل با هم در یک لوله قرار گیرند، یا به صورتی که هر کدام از آنها به صورت مجزا در یکی از لوله‌ها قرار گیرد نیز گزارش شده است (Eze, ۲۰۱۲; Goswami, ۲۰۱۵).

صرف نظر از محل، باید به آن دسته از زنان مبتلا به بارداری نابجا که D-منفی بوده و به آنتی ژن D نیز حساس نشده‌اند، ایمونوگلوبولین IgG ضد D داد (ACOG, ۲۰۱۷). در سه ماهه نخست بارداری، تجویز هر یک از دوزهای $50\mu\text{g}$ یا $300\mu\text{g}$ مناسب است، درحالی که در ادامه بارداری از دوز استاندارد $300\mu\text{g}$ استفاده می‌شود (فصل ۱۵).

■ عوامل خطر ساز

علت اصلی بسیاری از بارداری‌های نابجای لوله‌ای، آناتومی غیر طبیعی لوله فالوپ است. سابقه انجام جراحی به دلیل بارداری لوله‌ای، درمان ناباروری، یا انجام عقیم‌سازی، با بیشترین خطر برای لانه‌گزینی لوله‌ای همراه هستند. پس از یک بار بارداری نابجا، احتمال تکرار آن حدود ۵ برابر است (۲۰۱۲, Bhattacharya). سابقه ابتلا به بیماری‌های مقاربتی یا دیگر عفونت‌های لوله فالوپ، که می‌توانند ساختار طبیعی لوله را مختل کنند، از دیگر عوامل خطر ساز هستند. به‌طور خاص، در ۹ درصد از زنان، یک بار ابتلا به سالپنژیت، متعاقباً موجب بارداری نابجا می‌شود (Westrom, ۱۹۹۲). به‌طور مشابه، چسبندگی دور لوله‌ها به دلیل سالپنژیت، آپاندیسیت، یا آندومتریوز، ممکن است سبب افزایش خطر بارداری لوله‌ای شود. التهاب ندولر تنگه لوله فالوپ (*salpingitis isthmica nodosa*) که در آن دیورتیکولوم‌های پوشیده شده با اپی‌تلیوم به درون لایه عضلانی هیپوتروفی شده گسترش می‌یابند، نیز سبب افزایش خطر بارداری لوله‌ای می‌شود (Bolaaji, ۲۰۱۵). ناهنجاری‌های مادرزادی لوله فالوپ (به ویژه آنهایی که ناشی از مواجهه با دی‌اتیل استیل بسترول در رحم هستند)، نیز می‌توانند منجر به بارداری‌های نابجا شوند (Hoover, ۲۰۱۱).

نازایی به تنهایی و همچنین استفاده از ART برای درمان

آن، با افزایش قابل توجه خطر بارداری نابجا مرتبط دانسته شده‌اند (Clayton, ۲۰۰۶). پس از انجام ART، میزان بارداری نابجا بین سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۱۱ در ایالات متحده، ۱/۶ درصد بود (Perkins, ۲۰۱۵) و لانه‌گزینی‌های «غیر معمول» (لانه‌گزینی در شاخ رحم، شکم، سرویکس، تخمدان یا بارداری هتروتوپیک) شایع‌تر هستند. سیگار کشیدن نیز یکی از دلایل شناخته شده بارداری نابجا است، هرچند که مکانیسم اثر آن مشخص نیست (Hyland, ۲۰۱۵). در نهایت، در صورت انجام هر یک از روش‌های جلوگیری از بارداری، تعداد مطلق بارداری‌های نابجا کاهش می‌یابد، چرا که تعداد کلی بارداری کاهش یافته است. با این حال، شکست خوردن برخی از روش‌های جلوگیری، موجب افزایش تعداد نسبی بارداری‌های نابجا می‌شود. مثال‌های این روش‌ها عبارت‌اند از: عقیم‌سازی لوله‌ای، استفاده از وسیله‌های داخل رحمی (IUD) که مس و پروژستین آزاد می‌کنند، و روش‌های جلوگیری که در آنها فقط از پروژستین استفاده می‌شود (فصل ۳۸).

■ ارزیابی و نتایج احتمالی

در بارداری‌های لوله‌ای، از آنجایی که لوله رحمی فاقد لایه زیر مخاط است، تخمک بارور شده به سرعت از میان اپی‌تلیوم نقب زده و زیگوت در نزدیکی یا در داخل لایه عضلانی جای می‌گیرد. لایه عضلانی توسط تروفوبلاست که مرتباً در حال تکثیر است، مورد حمله قرار می‌گیرد. در بارداری‌های نابجا رویان یا جنین اغلب وجود ندارند، یا رشد آنها متوقف شده است.

نتایج بارداری نابجا عبارت‌اند از: پاره شدن لوله، سقط لوله‌ای، یا شکست بارداری و تحلیل رفتن محصولات بارداری. در موارد پاره شدن لوله، محصولات ته‌اجمی و در حال رشد بارداری و خونریزی ناشی از آن، ممکن است موجب پاره شدن لوله رحم در هر نقطه‌ای از آن شوند. (تصویر ۱-۱۹). پاره شدن لوله در بارداری لوله‌ای معمولاً خود به خودی است، اما گاهی ممکن است در اثر نزدیکی یا معاینه دو دستی نیز رخ دهد.

ممکن است سقط در بخش دیستال لوله فالوپ رخ دهد؛ میزان بروز این حالت تا حدی به محل اولیه لانه‌گزینی بستگی دارد و لانه‌گزینی در ناحیه دیستال لوله بیشتر رخ می‌دهد. سپس،

خیلی زود می‌میرد و در نتیجه β -hCG سرم، منفی یا سطح آن پایین است (Bernnan, ۲۰۰۰). بارداری نابجای مزمن دیر پاره می‌شود، اما معمولاً یک توده لگنی پیچیده تولید می‌کند که غالباً دلیل انجام فوری جراحی تشخیصی است (Cole, ۱۹۸۲; Ugur, ۱۹۹۶).

■ تظاهرات بالینی

مراجعه زودتر بیمار و فناوری‌های تشخیصی دقیق‌تر معمولاً امکان تشخیص پیش از پاره شدن را ممکن می‌سازند. در این موارد غالباً علائم و نشانه‌های بارداری نابجا خفیف بوده یا اصلاً وجود ندارند. مادر به امکان بارداری لوله‌ای شک نمی‌کند و گمان می‌کند که در مراحل اولیه بارداری طبیعی است یا سقط کرده است.

در صورت تشخیص دیرتر، نشانه‌های کلاسیک (تیرداد) بارداری نابجا عبارت‌اند از: تأخیر در قاعدگی، درد، و خونریزی یا لکه‌بینی واژینال. در صورت پاره شدن لوله، بیمار دچار درد شدید در نواحی تحتانی شکم و لگن می‌شود که به صورت تیز، خنجری و یا شکافنده توصیف می‌شود. در لمس شکمی، حساسیت وجود دارد و معاینه دو دستی لگن، به ویژه حرکت دادن سرویکس موجب درد بسیار شدیدی می‌شود. ممکن است فورنیکس خلفی واژن در اثر تجمع خون در کولدوساک رکتومی - رحمی برآمده شود و یا یک توده حساس و خمیری در یک طرف رحم لمس شود. همچنین ممکن است رحم در اثر تحریکات هورمونی اندکی بزرگ شود. علائم تحریک دیافراگم به صورت درد گردن یا شانه به ویژه در حین دم در بین حدود ۵۰٪ از زنانی که دچار خونریزی داخل صفاقی شدید هستند، روی می‌دهند.

درجاتی از خونریزی واژینال یا لکه‌بینی، در ۶۰ تا ۸۰ درصد از بارداری‌های لوله‌ای گزارش گردیده است. اگرچه خونریزی شدید واژینال بیشتر بیانگر سقط ناکامل است، ولی این حالت گهگاه در بارداری‌های لوله‌ای نیز مشاهده شده است. علاوه بر این، بارداری لوله‌ای ممکن است منجر به خونریزی قابل توجه درون شکم شود. پاسخ به خونریزی متوسط، شامل عدم تغییر علائم حیاتی، افزایش خفیف فشار خون، یا پاسخ وازوواگال همراه با برادی‌کاردی و افت فشارخون می‌شود. تنها در صورت

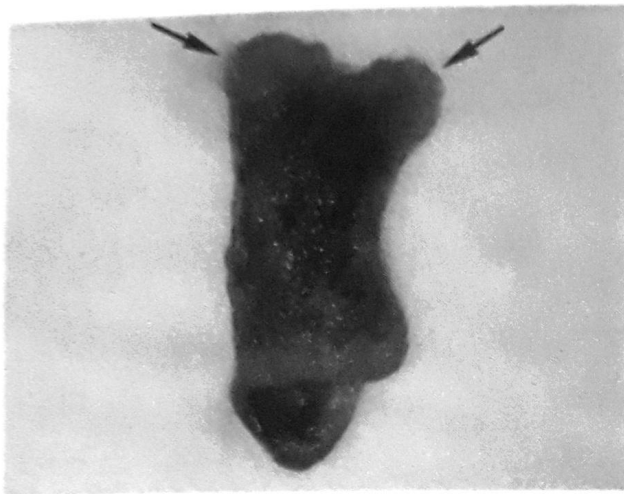


تصویر ۱۹-۱. پارگی زودرس بارداری لوله‌ای آمپولی.

ممکن است خونریزی متوقف شود و علائم نهایتاً از بین بروند. معمولاً تا زمانی که محصولات بارداری در لوله‌ها باقی بمانند، خونریزی تا حدی ادامه می‌یابد. خون به تدریج از شرابه‌های لوله‌ها به درون حفره صفاقی ریخته شده و عموماً در کولدوساک رکتومی - رحمی تجمع می‌یابد. در صورتی که انتهای شرابه‌ای لوله‌ها مسدود باشد، ممکن است لوله فالوپ به تدریج در اثر تجمع خون اتساع یافته و یک هماتوسالپنکس تشکیل دهد. به‌صورت ناشایع، جنین سقط شده در سطح صفاق لانه‌گزینی کرده و بارداری شکمی را تشکیل می‌دهد که در صفحات بعد توضیح داده خواهد شد.

در نهایت، تعداد نامشخصی از بارداری‌های نابجا به صورت خود به خودی با شکست مواجه شده و بازجذب می‌شوند. امروزه با ابداع آزمایش‌های حساس β -hCG ثبت بارداری‌های نابجا بیشتر شده است.

بین بارداری نابجای «حاد» که تاکنون شرح داده شد، و بارداری نابجای «مزمن»، تفاوت‌هایی وجود دارد. در شکل حاد که شایع‌تر هم هست، سطح سرمی β -hCG بالا است و رشد سریع بارداری موجب تشخیص سریع می‌شود. بارداری نابجای حاد با خطر بیشتری برای پاره شده لوله همراه است (barnhart, ۲۰۰۳). در بارداری نابجای مزمن، تروفوبلاست غیر طبیعی



تصویر ۲-۱۹. این کست دسیدوایی از یک زن مبتلا به بارداری نابجای لوله‌ای دفع شده است. کست منعکس کننده شکل حفره آندومتر است و هر یک از پیکان‌ها بخشی از دسیدوای پوشاننده شاخ رحم را نشان می‌دهد.

است. بیشتر آنها شامل این اجزای کلیدی هستند: یافته‌های فیزیکی، سونوگرافی ترانس‌واژینال (TVS) اندازه‌گیری سطح β -hCG سرم (هم سطح اولیه آن، و هم الگوی افزایش یا کاهش آن)، جراحی تشخیصی که شامل اتساع و کورتاژ رحمی، (D&C) لاپاروسکوپی، و گهگاه لاپاروتومی می‌شود (تصویر ۳-۱۹). تنها در زنانی که از نظر همودینامیکی پایدار هستند از الگوریتم استفاده می‌شود؛ زنان مشکوک به پارگی، باید هرچه سریع‌تر با جراحی درمان شوند. در مواردی که شک به بارداری نابجای پاره نشده وجود دارد، تمامی استراتژی‌های تشخیصی دارای نوعی موازنه هستند. روش‌هایی که حداکثر قدرت تشخیص بارداری‌های نابجا را دارند، ممکن است منجر به خاتمه دادن یک بارداری داخل رحمی طبیعی (IUP) شوند. برعکس، روش‌هایی که احتمال ختم یک بارداری طبیعی را به حداقل می‌رسانند، موجب تأخیر در تشخیص بارداری نابجا می‌شوند. باید خواسته‌های بیمار برای بارداری مورد نظر نیز شرح داده شوند؛ این امر ممکن است بر توازن ذکر شده تأثیرگذار باشند.

تداوم خونریزی و هیپوولمی قابل توجه، ممکن است فشارخون افت کرده و نبض بالا رود. اختلالات وازوموتور به وجود آمده، از سرگیجه تا سنکوب متغیراند.

حتی پس از خونریزی قابل توجه، ممکن است در مراحل اولیه، هماتوکریت و هموگلوبین خون تنها کاهش خفیفی را نشان دهند. بنابراین پس از خونریزی حاد، کاهش هماتوکریت یا هموگلوبین طی ساعات متمادی، بیش از میزان آن در مراحل اولیه در تعیین خونریزی ارزشمند است. تقریباً در نیمی از زنان مبتلا به پاره شدن بارداری نابجا، ممکن است درجات مختلفی از لکوسیتوز تا حداکثر $3000/\mu L$ دیده شود.

دسیدوا همان آندومتر است که تحت تأثیر هورمون‌ها برای بارداری آماده شده است؛ در بارداری‌های نابجا میزان تغییر آندومتر متغیر است. بنابراین، زنان مبتلا به بارداری نابجا علاوه بر خونریزی ممکن است کست دسیدوایی نیز دفع کنند؛ کست دسیدوایی، کل آندومتر ریزش کرده است که شکل حفره آندومتر را به خود گرفته است (تصویر ۲-۱۹). ریزش دسیدوا ممکن است در سقط رحمی نیز رخ دهد. بنابراین، بافت دفع شده باید جهت یافتن شواهدی از محصولات بارداری ابتدا با مشاهده ظاهر و سپس از نظر بافت شناسی به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد. حتی در صورتی که در مشاهده ظاهری کست، کیسه حاملگی مشخص و در بررسی بافتی، هیچ پرزی دیده نشود، هنوز باید احتمال بارداری نابجا را در نظر داشت.

■ تشخیص به کمک چند روش

تشخیص افتراقی درد شکمی در زمان بارداری گسترده است. درد ممکن است ناشی از وضعیت‌های رحمی مثل سقط، عفونت، لیومیوم‌های در حال تحلیل یا در حال گسترش، یا درد رباط پهن باشد. بیماری ضمیمه‌ای (adnexal) ممکن است شامل بارداری نابجا، خونریزی، توده‌های تخمدانی پاره شده یا پیچ‌خورده، سالپنژیت، یا آبسه‌های توده‌ای-رحمی باشد. در نهایت، آپاندیسیت، التهاب مثانه، سنگ کلیه، و گاستروانتریت، ممکن است از دلایل شایع غیر مرتبط با بارداری درد ناحیه پایین شکم در اوایل بارداری باشند.

تعدادی الگوریتم برای تشخیص بارداری نابجا ارائه شده

گنادوتروپین جفتی انسانی بتا

تشخیص دقیق و سریع حاملگی، برای شناسایی بارداری نابجا، بسیار مهم است. تست‌های بارداری فعلی از روش‌های ELISA برای اندازه‌گیری زیرواحد بتای hCG استفاده می‌کند. با این روش‌ها، کمترین میزان تشخیص در ادرار ۲۰ تا ۲۵ mIU/mL و ۵ mIU/mL در سرم است (۲۰۱۵، Greene).

تست مثبت بارداری به همراه خونریزی یا درد، معمولاً با انجام یک سونوگرافی ترانس‌واژینال محل بارداری را مشخص می‌کنند. اگر یک کیسه زرده، رویان یا جنین در رحم یا ضامم آن شناسایی شود، می‌توان به تشخیص رسید. با این حال در بسیاری از موارد، TVS چیزی را تشخیص نمی‌دهد، و بارداری لوله‌ای همچنان به عنوان یک احتمال باقی می‌ماند. در این موارد که بارداری نه درون رحم و نه خارج از آن شناسایی نمی‌شود، تا زمانی که اطلاعات بالینی بیشتر امکان تعیین محل بارداری را میسر سازد، از اصطلاح بارداری با محل ناشخص (PUL) استفاده می‌شود.

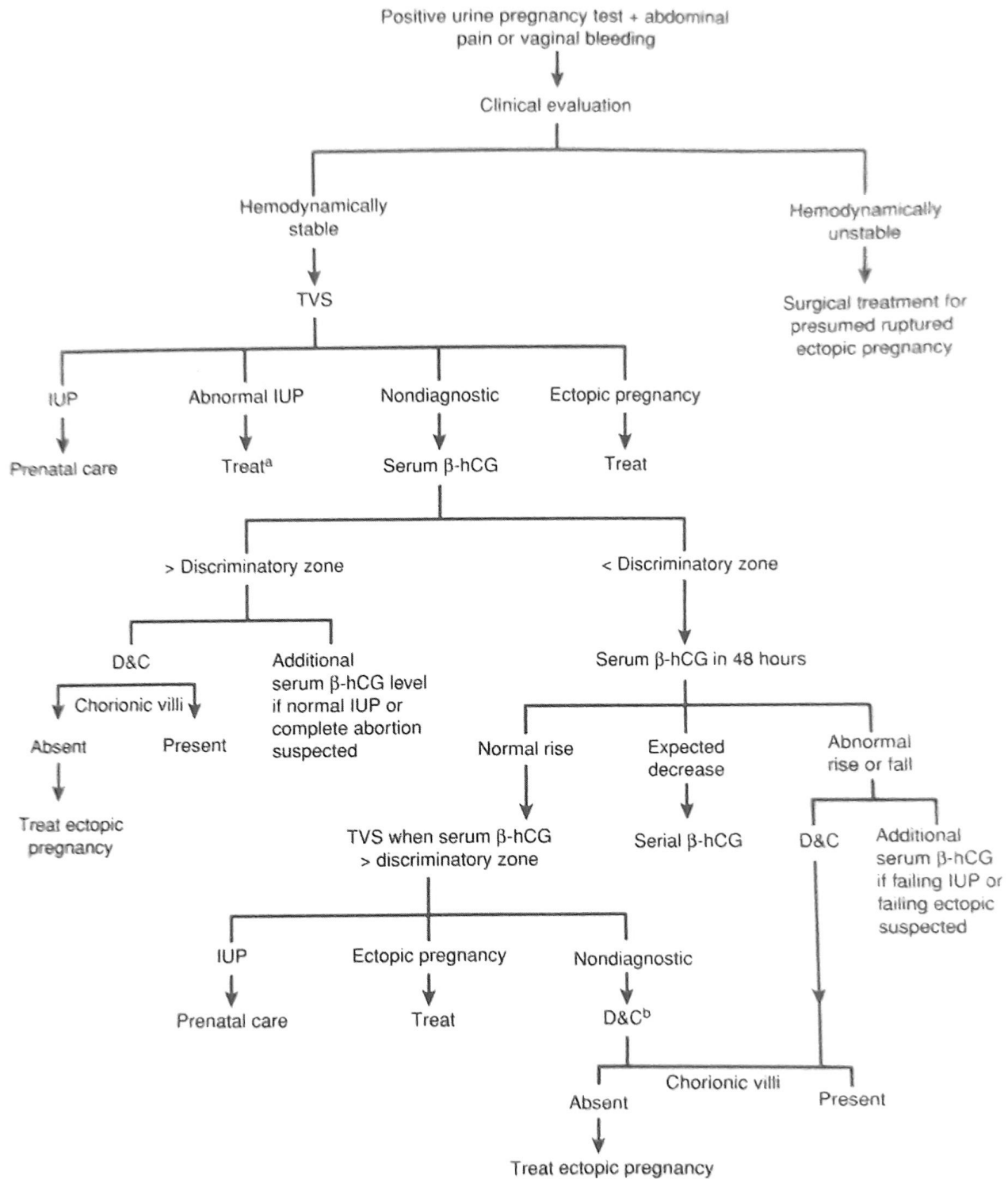
سطوح بالاتر از منطقه افتراق دهنده. برخی محققان، سطوح افتراق دهنده^۱ β -hCG را تعریف نموده‌اند؛ اگر میزان β -hCG از این سطوح بالاتر باشد اما نتوان بارداری رحمی را مشاهده نمود، نشان‌دهنده این است که بارداری نابجا بوده یا محصول بارداری زنده نیست. (۱۹۹۴، Barnhart) بعضی مؤسسات غلظت β -hCG سرم را ۱۵۰۰ mIU/mL تنظیم کردند، در حالی که بقیه، آستانه سطح تشخیص دهنده را بالاتر (یعنی بیشتر یا مساوی ۲۰۰۰ mIU/mL) در نظر می‌گیرند. علاوه بر این، Connolly و همکاران (۲۰۱۳) شواهدی ارائه کرده‌اند که پیشنهاد می‌کند حد آستانه از این هم بالاتر در نظر گرفته شود. آنها پی بردند که در بارداری‌های رحمی زنده، اگر سطح افتراق دهنده ۳۵۱۰ mIU/mL در نظر گرفته شود، در ۹۹ درصد موارد کیسه حاملگی تشخیص داده می‌شود.

اگر سطح اولیه β -hCG از سطح افتراق دهنده فراتر بوده و با استفاده از TVS نتوان بارداری داخل رحمی را مشاهده نمود، در بیشتر موارد تشخیص به این موارد محدود می‌گردد: شکست در بارداری داخل رحمی، سقط کامل یا بارداری نابجا. البته بارداری

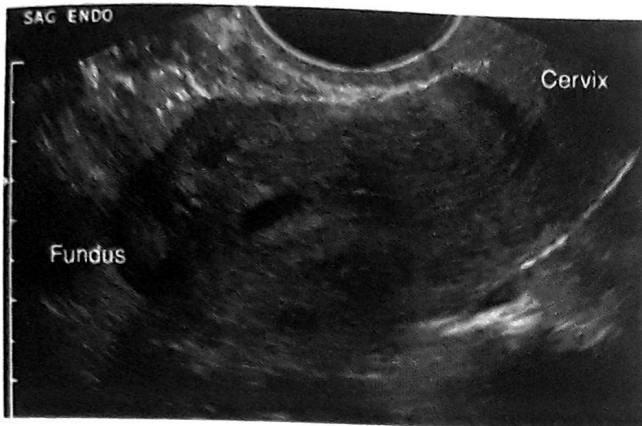
چندقلو را نیز بایستی به عنوان یک احتمال، در نظر داشت. بدون شواهد مشخصی از بارداری نابجا، ارزیابی بی‌بی سطح β -hCG سرم منطقی است و سطح آن ۴۸ ساعت بعد نیز مجدداً اندازه‌گیری می‌شود. این کار از تجویز غیرضروری متوترکسات جلوگیری کرده و از صدمات بارداری چندقلویی زودرس طبیعی نیز اجتناب می‌کند. به دلیل نگرانی‌های جدی‌تر درخصوص بارداری نابجا، D&C گزینه دیگری برای تشخیص بارداری نابجا از بارداری ناموفق است. عوامل بیمار شدیداً بر این تصمیم تأثیر می‌گذارند.

سطوح پایین‌تر از منطقه افتراق دهنده. اگر سطح اولیه β -hCG از مقدار افتراق دهنده کمتر بود، معمولاً از نظر فنی محل بارداری با TVS قابل تشخیص نخواهد بود. در این موارد از PUL، جهت تشخیص الگوی دال بر شکست در بارداری رحمی یا دال بر بارداری رحمی در حال رشد از اندازه‌گیری سریالی سطح β -hCG استفاده می‌شود. سطوحی که بالاتر یا پایین‌تر از مقادیر مورد انتظار باشند، نگرانی در خصوص بارداری نابجا را افزایش می‌دهند. بنابراین، زنانی که به درستی به علت بارداری نابجای احتمالی انتخاب شده‌اند، اما سطح اولیه β -hCG در آنها پایین‌تر از سطح افتراق دهنده است، ۲ روز بعد جهت ارزیابی بیشتر ویزیت می‌شوند. روند سطح آن به تشخیص کمک می‌کند.

Barnhart و همکاران وی (۲۰۰۴b)، حداقل افزایش ۴۸ ساعته را ۵۳ درصد و حداقل افزایش ۲۴ ساعته را ۲۴ درصد گزارش نمودند. Seeber و همکاران (۲۰۰۶) هنوز از یک مقدار محافظه‌کارانه‌تر (یعنی افزایش ۲۵ درصدی در ۴۸ ساعت) استفاده کرده‌اند. در بارداری چند قلو، این میزان افزایش پیش‌بینی شده مشابه به مورد انتظار است (۲۰۰۶، Chung). علیرغم این دستورالعمل‌ها، اساساً Silva و همکاران (۲۰۰۶) هشدار داده‌اند که یک سوم از زنان دچار بارداری نابجا، یک افزایش ۴۸ ساعته ۵۳ درصدی خواهند داشت. به علاوه، محققین مزبور گزارش کردند که هیچ الگوی خاصی که مشخصه بارداری نابجا باشد، وجود ندارد؛ همچنین تقریباً در نیمی از موارد



تصویر ۳-۱۹. یک الگوریتم پیشنهاد شده جهت ارزیابی موارد مشکوک به بارداری نابجا. (a) مدیریت انتظاری بارداری. D&C یا رژیم‌های دارویی گزینه‌هایی مناسبی هستند. (b) اگر از نظر بالینی مشکوک به بارداری طبیعی (IUP) باشیم، ممکن است اندازه‌گیری سریالی β -hCG سرم مناسب باشد. β -hCG = گنادوتروپین جفتی انسانی بتا؛ D&C = اتساع و کورتاژ؛ TVS = سونوگرافی ترانس‌واژینال؛ IUP = بارداری داخل رحمی.



تصویر ۴-۱۹. سونوگرافی ترانس واژینال از یک کیسه حاملگی کاذب درون حفره آندومتر. قرار داشتن این کیسه در وسط حفره آندومتر و گرفتن شکل حفره به خود، از ویژگی‌های بارز این گونه توده‌های مایع فاقد اکو است. در سمت دیستال این مایع، نوار آندومتری الگوی سه‌لایه دارد که از یافته‌های شایع در بارداری‌های نابجا است.

همراه باشند، که این موضوع هشدار دهنده است (Perkins, ۲۰۰۰).

سونوگرافی ترانس واژینال

یافته‌های مربوط به آندومتر. در زنان مشکوک به بارداری نابجا، TVS انجام گرفته و نشانه‌های دال بر بارداری داخل رحمی یا بارداری نابجا، مورد جست و جو قرار می‌گیرند. طی ارزیابی حفره آندومتر، معمولاً در بارداری‌های رحمی کیسه حاملگی بین هفته ۴/۵ تا ۵ دیده می‌شود. کیسه زرده بین هفته ۵ تا ۶ پدیدار می‌شود و یک قطب جنینی دارای فعالیت قلبی، نخستین بار بین هفته ۵/۵ تا ۶ تشخیص داده می‌شود (تصویر ۳-۹). با استفاده از سونوگرافی ترانس ابدومینال، این ساختارها اندکی دیرتر دیده می‌شوند.

در مقابل در بارداری‌های نابجا، الگوی سه لایه آندومتر خاصیت تشخیصی دارد (تصویر ۴-۱۹). اختصاصیت این یافته ۹۴ درصد است، اما حساسیت آن تنها ۳۸ درصد است

بارداری نابجا، سطح β -hCG کاهش و در نیمی از موارد، افزایش خواهد یافت. همچنین، علیرغم کاهش سطح β -hCG، بارداری نابجا ممکن است دچار پارگی شود.

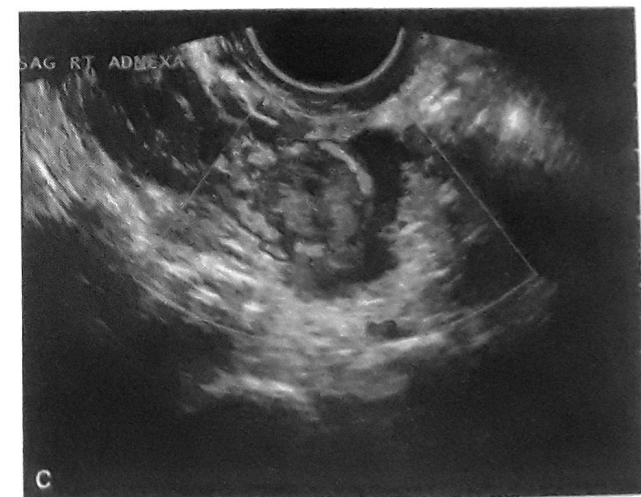
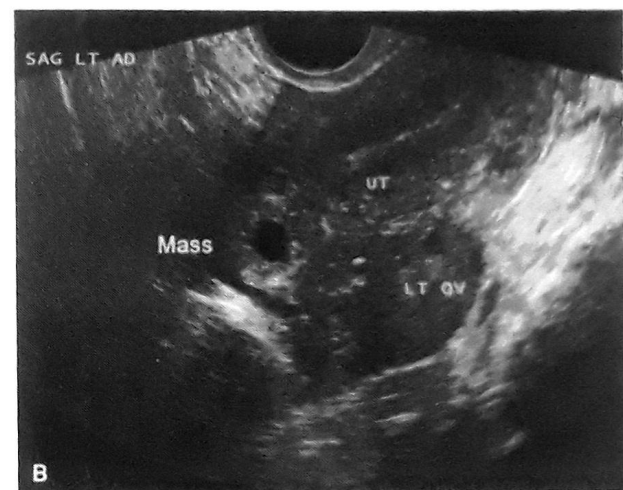
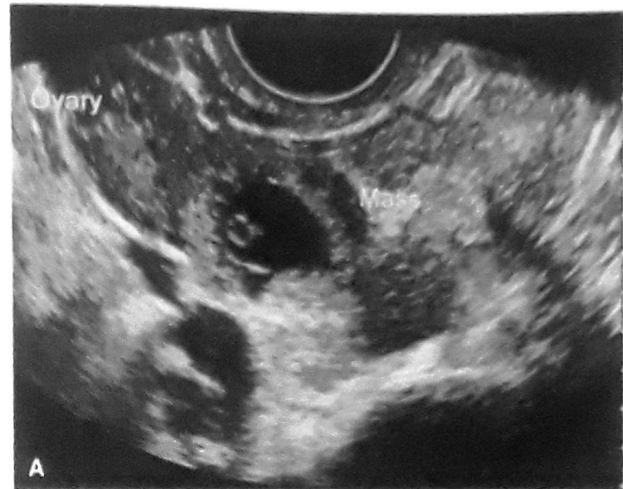
الگوی کاهش β -hCG در موارد شکست در بارداری رحمی نیز پیش‌بینی می‌شود. به دنبال سقط خودبخودی نرخ کاهش معمولاً بین ۲۱ تا ۳۵ درصد در عرض ۴۸ ساعت و ۶۸ تا ۸۴ درصد در فاصله ۷ روز در نظر گرفته می‌شود. هرچه سطح اولیه β -hCG بالاتر باشد، درصد کاهش نیز بیشتر خواهد بود (۲۰۰۴a, Barnhart). با برطرف کردن Butts, PULs و همکاران (۲۰۱۳) به این نتیجه رسیدند که کاهش بیشتر از ۳۵ تا ۵۰ درصد در ۴۸ ساعت و ۶۶ تا ۸۷ درصد در عرض ۷ روز برای رسیدن مقادیر hCG بین ۲۵۰ و ۵۰۰ mIU/mL رخ می‌دهد.

در بارداری‌هایی که این افزایش یا کاهش‌های مورد انتظار در سطح β -hCG دیده نمی‌شود، ممکن است بتوان با تکرار اندازه‌گیری سطح β -hCG بارداری رحمی غیر زنده را از بارداری نابجا افتراق داد (Zee, ۲۰۱۴). همچنین کورتاژ رحمی نیز یک گزینه است. و تشخیص سریع‌تر را برای افتراق از وقفه حاملگی طبیعی مشخص می‌کند. پیش از کورتاژ، ممکن است برای بار دوم TVS انجام داده شود؛ این کار ممکن است یافته‌های جدیدی را نشان دهد که مفید باشند.

پروژسترون سرم

یک بار اندازه‌گیری پروژسترون سرم، ممکن است در موارد اندکی سبب تشخیص شود (Stovall, ۱۹۸۹, ۱۹۹۲). میزان پروژسترون بالاتر از ۲۵ ng/mL با حساسیت حدود ۹۲٪ ردکننده بارداری نابجا است (Lipscomb, ۱۹۹۹a؛ Pisarska, ۱۹۹۸). مقادیر کمتر از ۵ ng/mL تنها در ۰/۳ درصد از بارداری‌های طبیعی مشاهده می‌شوند (Mol, ۱۹۹۸؛ ۲۰۱۲, Verhaegen). بنابراین مقادیر کمتر از ۵ ng/mL، یا نشان‌دهنده یک بارداری داخل رحمی با جنین مرده هستند یا بیانگر بارداری نابجا می‌باشند. از آنجایی که در اغلب موارد بارداری نابجا مقادیر پروژسترون بین ۱۰ تا ۲۵ ng/mL می‌باشد، کاربرد بالینی این آزمون محدود است. بارداری‌های که با تکنیک ART صورت می‌گیرند، ممکن است با سطح پروژسترون بیش از حد معمول

زرده (که در شکل نشان داده شده) و/یا یک قطب جنینی با بدون فعالیت قلبی درون یک کیسه خارج رحمی (B) یک کیسه خالی خارج رحمی با یک حلقه هیپراکونیک، یا (C) یک توده آدنکسال ناهمگن. در تصویر آخر، دایره رنگی یک «حلقه آتش» کلاسیک را نشان می‌دهد که حاکی از افزایش عروق است. افزایش عروق یکی از ویژگی‌های معمول بارداری‌های نابجا است. LT OV = تخمدان چپ؛ SAG LT AD = نمای سائیتال مربوط به ضامم چپ؛ UT = رحم.



(Hammoud, ۲۰۰۵). علاوه بر این، Moschos و Twickler (۲۰۰۸b) مشخص کردند که در زنان مبتلا به PUL، ضخامت لایه آندومتر در هیچ یک از بارداری‌های طبیعی کمتر از ۸ میلی‌متر نبود.

تجمع مایعات فاقد اکو، که در حالت طبیعی مطرح‌کننده ساک بارداری داخل رحمی است، گاه در بارداری نابجا نیز مشاهده می‌شود. این موارد شامل ساک بارداری کاذب و گست یا کاست دسیدوایی است؛ (۱) کیسه کاذب، تجمع از مایع بین لایه‌های آندومتر است و شکل حفره را به خود می‌گیرد (تصویر ۴-۱۹ را ببینید). در صورت وجود ساک کاذب، خطر بارداری نابجا افزایش می‌یابد (Nyberg, ۱۹۸۷؛ Hill, ۱۹۹۰). (۲) کیست دسیدوایی، به صورت ناحیه‌ای فاقد اکو در درون آندومتر مشاهده می‌شود؛ اما این کیست، در فاصله‌ای دور از مجرا و اغلب در مرز آندومتر - میومتر قرار دارد. Ackerman و همکاران وی (۱۹۹۳b) اظهار داشتند که این یافته، نشانگر گسستگی زودرس دسیدوا بوده و در حقیقت، مقدمه تشکیل کاست (cast) دسیدوایی محسوب می‌شود.

این دو یافته با علامتی که در بارداری رحمی درون دسیدوا دیده می‌شود، سازگار نیستند. این یک کیسه حاملگی در مراحل اولیه است که به طرز عجیبی در میان یکی از لایه‌های آندومتر قرار گرفته است. (Dashefsky, ۱۹۸۸). به همین خاطر، کالج متخصصین زنان و مامایی آمریکا (۲۰۱۶) توصیه می‌کند که در موارد عدم مشاهده رویان یا کیسه زرده واضح، جانب احتیاط در گذاشتن تشخیص بارداری داخل رحمی رعایت شود.

تصویر ۵-۱۹. چند یافته در بارداری‌های نابجای لوله‌ای در سونوگرافی ترانس‌واژینال. برای تشخیص سونوگرافیک، باید یک توده نابجا در ضامم رحم و جدا از تخمدان دیده شود؛ این توده ممکن است به یکی از صورت‌های زیر باشد: (A) کیسه



باشد، درون کیسه موریسون مایع آزاد دیده نمی شود (Branney، ۱۹۹۵؛ Rodgeron؛ ۲۰۰۱، Rose؛ ۲۰۰۴). مشاهده مایع صفاقی همراه با توده های آدنکسی، ارزش تشخیصی زیادی برای بارداری نابجا دارد (Nyberg، ۱۹۹۱). آسیب ناشی از کانسر تخمدان یا سایر کانسرها مورد مشابه ایجاد می کند.

کولدوستنر تکنیک ساده ای است که در گذشته به فراوانی برای تشخیص هموپریتون استفاده می شده است. سرویکس توسط یک تناکولوم به سمت سمفیز پوبیس کشیده می شود و یک سوزن بلند شماره ۱۸ از طریق فورنیکس خلفی به بن بست خلف رحمی وارد می شود. در صورت وجود مایع می توان آن را آسپیره کرد. با این حال شکست این روش، تنها به صورت عدم ورود رضایت بخش به درون بن بست تفسیر می شود و ردکننده بارداری نابجا نمی باشد. در صورتی که مایع آسپیره شده حاوی لخته های قدیمی یا مایع خونی که منعقد نمی شود، باشد با تشخیص هموپریتون سازگار است در مقابل، اگر خون پس از مدتی لخته شود، ممکن است نمونه از یک رگ خونی مجاور یا از یک بارداری نابجای دارای خونریزی شدید، گرفته شده باشد. تعدادی از مطالعات فایده ی کولدوستنر را زیر سؤال برده اند، از این رو TVS به صورت گسترده جایگزین کولدوستنر شده است (Glezerman؛ ۱۹۹۲، Vermesh؛ ۱۹۹۰).

نمونه برداری اندومتر

در بارداری نابجا تغییرات متعدد اندومتر رخ می دهند و همگی فاقد تروفوبلاست هستند. واکنش دسیدوایی در ۴۲ درصد نمونه ها، اندومتر ترشخی در ۲۲ درصد و اندومتر پرولیفراتیو در ۱۲ درصد موارد دیده می شود (Lopez، ۱۹۹۴). بعضی توصیه می کنند که فقدان بافت تروفوبلاست قبل از درمان با متوتروکسات با D&C تأیید شود (Shaunik؛ ۲۰۱۱، Chung). محققان دریافته اند که تشخیص احتمالی بارداری نابجا در تقریباً ۴۰ درصد موارد بدون شواهد بافتی است مگر در موارد سقط خودبخودی. با این اوصاف، خطرات D&C در مقابل خطرات محدود مادری متوتروکسات باید در نظر گرفته شود.

یافته های مربوط به ضمامم^۱. تشخیص سونوگرافیک بارداری نابجا بر مبنای مشاهده ی یک توده در ضمامم رحم و خارج از تخمدان است (تصویر ۵-۱۹). اگر لوله های فالوپ و تخمدان ها دیده شده و یک کیسه زرده، رویان، یا جنین شناسایی شود، بارداری نابجا کاملاً تأیید می شود. در سایر موارد، یک هاله ی هیپاکو یا حلقه ی لوله ای شکل، پیرامون یک کیسه فاقد اکو دیده می شود (Nadim، ۲۰۱۷). در روشی دیگر، توده ی پیچیده و ناهمگن در آدنکس معمولاً از خونریزی درون کیسه نابجا ناشی می شود. به طور کلی، در حدود ۶۰ درصد از بارداری های نابجا، به صورت یک توده ی ناهمگن در مجاورت تخمدان دیده می شوند، ۲۰ درصد از آنها به صورت یک حلقه ی هیپاکو پدیدار می شوند و ۱۳ درصد نیز دارای یک کیسه حاملگی مشخص با یک قطب جنینی هستند (Condous، ۲۰۰۵). اساساً همه توده های موجود در آنکس ها نشان دهنده بارداری نابجا نیستند، و قراردادن یافته های سونوگرافیک در کنار دیگر اطلاعات بالینی ضروری است.

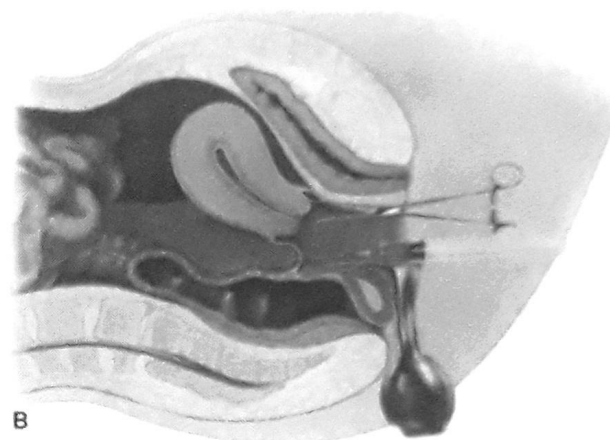
به وسیله تصویربرداری داپلر رنگی ترانس واژینال، می توان جریان خون جفتی را در اطراف توده ی پیچیده درون آدنکس ها (حلقه آتش) مشاهده کرد. گرچه این یافته می تواند به تشخیص کمک کند، اما در اطراف جسم زرد برای بارداری نیز مشاهده می شود و افتراق آنها از یکدیگر چالش برانگیز است.

خون در حفره صفاقی^۲. در خانم های مبتلا، بررسی خون در حفره صفاق معمولاً به کمک سونوگرافی انجام می شود، اما با کولدوستنر نیز می توان آن را تعیین کرد (تصویر ۶-۱۹). هموپریتون در سونوگرافی به صورت مایعی فاقد اکو یا هیپواکو است. خون ابتدا در بن بست خلف رحم^۳ انباشته می شود و سپس زمانی که لگن را پر می کند اطراف رحم را نیز فرا می گیرد. با استفاده از TVS، مقدار بسیار اندک خون در حد ۵۰ میلی لیتر، در این بن بست قابل مشاهده است؛ تصویربرداری ترانس ابدومینال به تعیین میزان گسترش هموپریتون کمک می کند. به عنوان مثال، در خونریزی های داخل شکمی شدید، خون با بالا رفتن از نواوان های پری کولیک کیسه موریسون در کنار کبد را پر می کند. معمولاً تا زمانی که تجمع خون به ۴۰۰ تا ۷۰۰ میلی لیتر نرسیده

1- Adnexal Findings

2- Hemoperitoneum

3- Retrouterine cul-de-sac



تصویر ۱۹-۶. تکنیک‌های تشخیص هموپریتوئن. A. سونوگرافی ترانس واژینال از یک توده‌ی مایع فاقد اکو (پیکان) در بن‌بست خلف رحم. B. کولدوسنتز: در حالی که سرویکس با یک تناکولوم به سمت بالا کشیده شده است، یک سوزن شماره ۱۶ تا ۱۸ متصل به سرنگ، از طریق فورنیکس خلفی واژن وارد بن‌بست می‌شود.

شکل فعال اسید فولیک است، جلوگیری می‌کند. در نتیجه ساخت بازهای پورین و پیریمیدین به روش de novo متوقف می‌شود که منجر به توقف ساخت DNA، RNA و پروتئین می‌شود. بنابراین، متوتروکسات بر علیه بافت‌هایی که رشد سریعی دارند، مثل تروفوبلاست تأثیر زیادی دارد؛ و به‌طور کلی در صورت استفاده از این دارو، میزان از بین رفتن بارداری نابجا در حدود ۹۰ درصد خواهد بود. با این حال، مغز استخوان، مخاط معده و روده، و اپی‌تلیوم تنفسی نیز ممکن آسیب ببینند. این دارو به صورت مستقیم برای هیپاتوسیت‌ها سمی است و از طریق کلیه دفع می‌شود. نکته مهم این است که متوتروکسات یک تراژون قوی است و سبب امبریوپاتی‌های قابل توجهی نظیر ناهنجاری‌های جمجمه‌ای - صورتی و اسکلتی، و همچنین محدودیت رشد جنینی می‌شود (Nurmohamed، ۲۰۱۱). علاوه بر این متوتروکسات به درون شیر مادر نیز ترشح شده و ممکن است با تجمع در بافت‌های نوزاد با متابولیسم سلولی تداخل کند (آکادمی طب اطفال آمریکا، ۲۰۱۱؛ Briggs، ۲۰۱۵). براساس همه این یافته‌ها، فهرستی از موارد منع مصرف و آزمایش‌های پیش از شروع درمان با متوتروکسات تهیه شده است که در جدول

نمونه‌برداری از اندومتر به وسیله یک کاتتر Pipelle به عنوان جایگزین D&C مطالعه شده بود و اهمیت کمتر داشت (۲۰۰۰، Ries؛ Barnhart، ۲۰۰۳). در مقایسه، برش‌های یخی قطعات کورتاژ برای تشخیص محصولات بارداری در بیش از ۹۰ درصد موارد دقیق است (Li، ۲۰۱۴b؛ Barak، ۲۰۰۵).

لاپاروسکوپي

مشاهده مستقیم لوله‌های فالوپ و لگن با لاپاروسکوپي، امکان تشخیص دقیق را در اکثر موارد مشکوک به بارداری نابجا فراهم آورده است. از لاپاروسکوپ می‌توان جهت درمان نیز استفاده نمود؛ این مسئله در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت.

■ مدیریت درمان

گزینه‌های درمانی

به‌طور سنتی درمان طبی شامل استفاده از داروی آنتی‌متابولیت متوتروکسات است. متوتروکسات آنتاگونیست فولیک اسید است. این دارو اتصال محکمی با دی‌هیدروفولات ردوکتاز برقرار کرده و بدین طریق از احیای دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات که

تک‌دوز	چندین روز
یک دوز، تکرار در صورت نیاز	تا ۴ دوز از هر دو دارو تا زمانی که سطح β -hCG سرم ۱۵ درصد کاهش یابد
BSA 50 mg/m^2 (روز اول)	1 mg/kg در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷
مناسب نیست	1 mg/kg در روزهای ۲، ۴، ۶ و ۸
روزهای ۱ (حد پایه)، ۳ و ۷	روزهای ۱ (حد پایه)، ۳، ۵ و ۷
اگر سطح β -hCG سرم بین روزهای ۳ و ۷ به اندازه ۱۵ درصد کاهش نیافت	اگر سطح β -hCG سرم کمتر از ۱۵ درصد کاهش یافته بود، یک دوز دیگر داده می‌شود.
کاهش کمتر از ۱۵ درصد طی مراقبت هفتگی	بعد از ۴۸ ساعت β -hCG سرم بار دیگر اندازه‌گیری می‌شود و با مقدار قبلی مقایسه می‌شود؛ حداکثر ۴ دوز
مراقبت پس از درمان	ابتدا ۱۵ درصد کاهش رخ می‌دهد سپس، مراقبت هفتگی تا زمانی که β -hCG در سرم قابل تشخیص نباشد.
موارد منع مصرف متوتروکسات	
حساسیت به متوتروکسات	بارداری رحمی
شواهد دال بر پاره شدن لوله‌ی فالوپ	اختلالات در فعالیت کبد، کلیه یا خون
تغذیه از شیر مادر	بیماری زخم معده
	بیماری فعال ریوی
	شواهد دال بر نقص ایمنی
BSA = مساحت سطح بدن؛ β -hCG = گنادوتروپین جفتی انسانی بتا.	

۱۹-۱ فهرست شده‌اند.

متوتروکسات عمدتاً به آلبومین متصل می‌شود و اشغال جایگاه آن به وسیله داروهایی مثل فن‌توئین، تتراسایکلین‌ها، سالیلات‌ها، و سولفونامیدها ممکن است سبب افزایش سطح سرمی متوتروکسات شود. علاوه بر این، پالایش کلیوی متوتروکسات نیز ممکن است به وسیله داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مثل پروبنسید، آسپیرین، یا پنی‌سیلین‌ها مختل شود (Hakik, 2012). در نهایت، مصرف ویتامین‌های محتوی فولیک‌اسید ممکن است تأثیر متوتروکسات را کاهش دهد. به دلیل راحتی و تأثیر بیشتر، غالباً برای پایان دادن به بارداری نابجا متوتروکسات به صورت تزریق عضلانی تجویز می‌شود.

پروتکل‌های تک دوز و مولتی دوز متوتروکسات موجود است (جدول ۱۹-۱ را ببینید). همان‌طور که اشاره شد، این دارو ممکن است باعث سرکوب مغز استخوان شود. می‌توان با تجویز زود هنگام لکوکورین (فولینیک اسید) که فعالیتی مشابه فولیک اسید دارد، این سمیت را کاهش داد. بنابراین، لکوکورین که در پروتکل چند دوزی متوتروکسات تجویز می‌شود، با ممکن ساختن سنتز مقداری پورین و پیریمیدین مانع از بروز عوارض حاد می‌شود. در مقام مقایسه‌ی این دو پروتکل، معایب و محاسن را باید در نظر داشت. برای مثال، درمان تک‌دوزی، ساده‌تر و کم‌هزینه‌تر بوده، به مراقبت پس از درمان کمتری نیاز داشته و به لکوکورین احتیاجی ندارد. با این حال، در برخی از مطالعات (به‌عنوان مثال)

میزان موفقیت در رژیم چند دوزی بالاتر بوده است (Alleyassin, ۲۰۰۶; Barnhart, ۲۰۰۳a, Lipscomb, ۲۰۰۵). در مؤسسه ما از متوتروکسات تک دوز استفاده می‌شود.

انتخاب بیمار

بهترین کاندید جهت درمان طبی، زنی است که بدون علامت بوده، به درمان راغب باشد و ظرفیت (compliance) درمان را داشته باشد. برخی عوامل پیشگویی‌کننده موفقیت درمان طبی، عبارتند از: پایین بودن سطح ابتدایی β -hCG سرم، کوچک بودن اندازه بارداری نابجا، و نبود فعالیت قلبی در جنین. از میان عوامل ذکر شده، سطح ابتدایی β -hCG سرم بهترین عامل در تعیین پیش‌آگهی درمان با تک‌دوز متوتروکسات است. به‌طور خاص، میزان شکست درمان طبی، در مواردی که سطح اولیه β -hCG کمتر از 1000 mIU/mL باشد، $1/5$ درصد گزارش شده است؛ اگر سطح اولیه β -hCG بین 1000 تا 2000 mIU/mL باشد، میزان شکست، $5/6$ درصد؛ در سطوح بین 2000 تا 5000 mIU/mL ، $3/8$ درصد؛ و اگر بین 5000 تا 10000 mIU/mL باشد، $14/3$ درصد است (Menon, ۲۰۰۷). جالب توجه است که مقدار اولیه β -hCG سرم تأثیری بر تعداد دوزهای مورد نیاز برای درمان موفق ندارد (Nowak-Markwitz, ۲۰۰۹).

در بسیاری از کارآزمایی‌های اولیه، «اندازه بزرگتر» محصول بارداری به عنوان یکی از معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته می‌شده است. طبق گزارش Lipscomb و همکاران وی (۱۹۹۸) اگر اندازه توده نابجا از $3/5$ سانتی‌متر کمتر باشد، تک دوز متوتروکسات در 93 درصد موارد موفق است. در صورتی که اندازه توده نابجا بزرگتر از $3/5$ سانتی‌متر باشد، میزان موفقیت بین 87 و 90 درصد است. در نهایت باید گفت که، در صورت وجود فعالیت قلبی جنین، میزان موفقیت 87 درصد گزارش شده است. با مشاهده فعالیت قلبی میزان شکست افزایش می‌یابد.

عوارض جانبی درمان

این رژیم‌ها با کمترین تغییرات آزمایشگاهی و علایم همراه هستند، گرچه گهگاه مسمومیت ممکن است شدید باشد. Kooi و Kock (۱۹۹۲)، 16 مطالعه را، بررسی کرده و گزارش دادند که

عوارض جانبی، حدود سه تا چهار روز پس از قطع متوتروکسات از بین رفتند. شایع‌ترین عوارض شامل درگیری کبدی (12%)، استوماتیت (6%) و گاستروانتریت (1%) بوده‌اند. در یک مورد، زنی دچار سرکوب مغز استخوان گشت. خوشبختانه، درمان با متوتروکسات ذخیره تخمدان را کاهش نمی‌دهد (Uyar, ۲۰۱۳; Boots, ۲۰۱۶). به‌علاوه، بارداری طی 6 ماه اول بعد از درمان با متوتروکسات رای این اندیکاسیون با افزایش میزان سقط یا ناهنجاری‌های جنینی و محدودیت رشد جنین همراه نیست (Svirsky, ۲۰۰۹).

مورد مهمی که مشاهده شده، این است که 65 تا 75% از زنانی که در ابتدا متوتروکسات دریافت کرده‌اند، دچار درد فزاینده‌ای می‌شوند که چندین روز پس از درمان آغاز می‌شود. این درد تفکیکی (separation pain) عموماً خفیف بوده و با مصرف ضددردها از بین می‌رود. در بین 258 زنی که با یک دوز منفرد متوتروکسات توسط Lipscomb و همکارانش (۱۹۹۹b) درمان شدند، 20 درصد به قدری درد داشتند که در درمانگاه یا اتاق اورژانس تحت بررسی قرار گرفتند. در نهایت، 10 مورد از این 53 مورد تحت تجسس جراحی قرار گرفتند. به عبارت دیگر 20 درصد از افرادی که تحت درمان تک دوز متوتروکسات قرار می‌گیرند، دچار دردهای شدید می‌شوند و از این میان 20 درصد به لاپاروسکوپی نیاز پیدا می‌کنند.

کنترل کارآیی درمان

همانگونه که در جدول ۱-۱۹ نشان داده شده، کنترل درمان تک دوز نیازمند تعیین β -hCG سرمی در روزهای 4 و 7 ، پس از تزریق اولیه در روز 1 است. طولانی‌ترین زمان ثبت شده، 10.9 روز بوده است. پس از یک دوز منفرد از متوتروکسات، میزان β -hCG متوسط سرم در 4 روز اولیه افزایش یافت و سپس تدریجاً کاهش می‌یابد. اگر سطح آن بین روزهای 4 و 7 کمتر از 15 درصد کاهش یافته باشد، به دوز دوم متوتروکسات نیاز است. 15 تا 20 درصد از زنانی که تحت درمان با تک دوز متوتروکسات قرار می‌گیرند، به دوز دوم نیاز پیدا می‌کنند (Kirk, ۲۰۰۷; Cohen, ۲۰۱۴a).

در درمان چند دوزی با متوتروکسات، سطوح β -hCG با

بودند (مثلاً بارداری‌های لوله‌ای پاره شده همراه با هموپریتون) توسط متخصصین مناسب تحت درمان لاپاروسکوپی ایمن قرار می‌گیرند (Sagiv, ۲۰۰۱; Cohen, ۲۰۱۳). گفته می‌شود، در موارد بازگشت وریدی کاهش یافته و برون ده قلبی پائین ناشی از پنوموپریتون به دنبال لاپاروسکوپی در خانم‌هایی که دچار هیپوولمی شده‌اند، باید تصمیم به انجام جراحی گرفته شود.

قبل از جراحی، تمایل به باروری در آینده مورد بحث قرار می‌گیرد. در خانم‌هایی که تمایل به عقیم‌سازی دائمی دارند، لوله رحمی سالم می‌تواند بسته شود و یا به صورت همزمان با سالپنگکتومی برای لوله فالوپ مبتلا برداشته شود.

دو عمل (سالپنگوستومی یا سالپنگکتومی) از روش‌های انتخابی هستند. دو کارآزمایی چند مرکزی تصادفی کنترل شده نتایج لاپاروسکوپی را بین دو روش در زنانی که لوله فالوپ دوطرفه آنها طبیعی بود، مقایسه کردند. جراحی اروپایی در بارداری نابجا (ESEP) ۲۳۱ خانم را به روش سالپنگکتومی و ۲۱۵ بیمار را به روش سالپنگوستومی مورد مطالعه قرار داد. بعد از جراحی، میزان بارداری طبیعی تفاوت چشمگیری بین دو گروه (۵۶ در مقابل ۶۱ درصد) نداشت (Mol, ۲۰۱۴).

در کارآزمایی Fernandez, DEMETER (۲۰۱۳) میزان بارداری رحمی را پس از هرکدام از روش‌های سالپنگوستومی و سالپنگکتومی طی دو سال ارزیابی کردند. گرچه میزان بارداری پس از سالپنگکتومی ۶۴ و پس از سالپنگوستومی ۷۰ درصد بود، اما این تفاوت از لحاظ آماری چندان قابل توجه نیست. در زنانی که لوله فالوپ مقابل به نظر غیرطبیعی می‌رسد، سالپنگوستومی روش محافظه کارانه برای نگهداری بارداری است.

سالپنگوستومی

این روش معمولاً جهت خارج‌سازی یک بارداری کوچک پاره نشده به کار می‌رود. در زمان جراحی، یک برش خطی به طول ۱۰ تا ۱۵mm بر روی حاشیه آنتی‌مزانتريک، درست بر روی محل بارداری ایجاد می‌شود. معمولاً محصولات بارداری از محل برش بیرون می‌زنند و می‌توان آنها را به دقت خارج ساخت یا با فشار بالا به سمت خارج شستشو داد. روش اخیر، بافت تروفوبلاستی را به طور کامل‌تر خارج می‌نماید (Al-sunaidi,

۲۰۰۸). حاصل ۴۸ ساعته اندازه‌گیری می‌شوند تا زمانی که بیش از ۱۵٪ کاهش یابند. حداکثر ۴ دوز در صورت نیاز می‌تواند برای یک بیمار تجویز شود (Stovall, ۱۹۹۱).

پس از دستیابی به کاهش مناسب، میزان β -hCG سرمی به صورت هفتگی اندازه‌گیری می‌شود تا زمانی که غیر قابل ردیابی باشد. پایش سریایی ارجح است، ولی در صورتی که امنیت یا پذیرش بیمار زیر سؤال باشد، وی را تحت نظر اولیه در بیمارستان بستری می‌کنیم. Lipscomb و همکاران (۱۹۹۸) ۲۸۷ زن را به طور موفقیت‌آمیز با متوتروکسات درمان کردند و دریافتند که زمان متوسط ناپدید شدن β -hCG (به صورت β -hCG سرمی کمتر از ۱۵mIU/mL) ۳۴ روز بوده است. طولانی‌ترین زمان ثبت شده، ۱۰۹ روز بوده است.

شکست درمان، زمانی روی می‌دهد که میزان β -hCG ثابت مانده یا افزایش یابد و یا پارگی لوله‌ای روی دهد. پارگی لوله‌ای ممکن است به رغم کاهش سطوح β -hCG نیز رخ دهد. Lipscomb و همکاران (۱۹۹۸) زمان متوسط ۱۴ روزه را جهت پارگی گزارش کرده‌اند، ولی یک مورد گزارش شده که ۳۲ روز پس از درمان تک دوز با متوتروکسات، دچار پارگی لوله‌ای گشته است.

یک متآنالیز نتیجه گرفت، میزان موفقیت کلی درمان با متوتروکسات ۸۹ درصد است. موفقیت رژیم چند دوزی ۹۲/۷ درصد است، با وجودی که رژیم تک دوز این میزان به ۸۸/۱ درصد می‌رسد (Barnhart, ۲۰۰۳a). علیرغم این تفاوت، رژیم تک دوز بیشتر کاربرد دارد چون آسان‌تر و راحت‌تر و ساده‌تر است.

درمان جراحی

مطالعات جراحی لاپاروتومی و لاپاروسکوپی را در بارداری نابجا مقایسه کرده‌اند (Vermeir, ۱۹۸۹; Murphy, ۱۹۹۲; Lundroff, ۱۹۹۱). به طور کلی، باز ماندن لوله و تعداد بارداری‌های رحمی به دنبال جراحی بین این روش‌ها تفاوتی ندارد. بنابراین، لاپاروسکوپی درمان جراحی ارجح برای بارداری نابجا است مگر آنکه بیمار از نظر همودینامیک ناپایدار باشد. همانطور که تجربه شده است، مواردی که قبلاً تحت درمان با لاپاروتومی قرار گرفته

۲۰۰۷). مناطق کوچک خونریزی توسط الکتروکوتر سر سوزنی کنترل می‌شوند و برش بدون بخیه رها می‌شود تا به صورت التیام ثانویه (secondary intention) ترمیم شود. میزان β -hCG سرمی جهت کنترل پاسخ به درمان طبی و همین‌طور درمان جراحی به کار می‌رود. پس از سالپنگوستومی خطی، میزان β -hCG سرمی در طی چند روز به سرعت کاهش یافت و سپس کاهش آن کندتر شده و به طور متوسط ظرف ۲۰ روز ناپدید شد.

سالپنگکتومی

بریدن لوله‌ها را می‌توان در بارداری‌های نابجای پاره شده یا پاره نشده انجام داد. جهت به حداقل رساندن عود نادر بارداری در بخش پاره شده لوله، توصیه می‌شود که لوله‌ی فالوپ به طور کامل بریده شود. در یکی از روش‌های لاپاروسکوپی، لوله‌ی فالوپ درگیر به کمک انبر چنگک‌دار^۱ بدون آسیب دیدن بالا برده شده و همان‌جا نگه داشته می‌شود (Thompson, ۲۰۱۶). یکی از چندین مورد ابزار چنگک‌دار دوقطبی مناسب، در عرض لوله فالوپ و در محل اتصال لوله به رحم قرار داده می‌شود. لوله به محض خشک شدن قطع می‌شود. سپس وسیله دوقطبی در نزدیک‌ترین قسمت مزوسالپنکس قرار داده می‌شود. همین رویه اجرا شده و بافت خشک شده قطع می‌شود. این روند به‌طور پیاپی از نزدیک‌ترین قسمت مزوسالپنکس تا انتهای‌ترین بخش آن در زیر قسمت آمبولی لوله ادامه می‌یابد. در روشی دیگر می‌توان به کمک آندوسکوپی جهت احاطه کرن و مسدود کردن قسمت کوچکی از لوله‌ی فالوپ (که حاوی بارداری نابجا و عروق تغذیه‌کننده آن در مزوسالپنکس است)، از یک بخیه‌ی حلقوی استفاده کرد. دو بخیه‌ی حلقوی به صورت پیاپی زده می‌شود، و قسمتی از لوله که بعد از این بخیه‌ها قرار دارد، با قیچی بریده و جدا می‌شود. سالپنگکتومی حین لاپاروتومی در فصل ۳۹ نشان داده شده است.

اغلب بارداری‌های لوله‌ای کوچک و نرم هستند. به همین دلیل، می‌توان آنها را با انبرهای چنگک‌دار محکم نگه داشته و به درون یکی از کانولاهای جایگاه فرعی کشید. در بارداری‌های لوله‌ای بزرگ‌تر، هنگام خروج محصولات بارداری از محل ورودی آندوسکوپ، جهت جلوگیری از متلاشی شدن می‌توان

آنها را درون یک کیسه آندوسکوپی قرار دارد. برای خارج کردن کامل بافت‌های تروفوبلاستی، حتماً باید لگن و شکم شست‌وشو داده شود و تمامی خون و باقی‌مانده‌های بافتی ساکشن شوند. در هنگام شست‌وشو، تغییر وضعیت آهسته و منظم بیمار از حالت ترندلنبرگ به حالت ترندلنبرگ معکوس نیز می‌تواند به بیرون راندن بافت‌های سرگردان و مایعات کمک کند. این مواد باید با کمک ساکشن از حفره‌ی پریتون خارج شوند.

تروفوبلاست پایدار

پس از جراحی، میزان β -hCG سرمی معمولاً سریعاً افت کرده و در روز ۱۲ پس از عمل به حدود ۱۰٪ مقادیر پیش از عمل می‌رسد (Hajenius, ۱۹۹۵; Vermesh, ۱۹۸۸). متعاقب سالپنگکتومی تروفوبلاست پایدار نادر است ولی در ۵ تا ۱۵ درصد موارد سالپنگوستومی این عارضه رخ می‌دهد (۱۹۹۳). Seifer (۱۹۸۶; Pouly, ۲۰۱۴; Kayatas). این میزان در لاپاروتومی نسبت به جراحی‌های لاپاروسکوپی کمتر است (Hajenius, ۱۹۹۵). سایر عوامل خطر نامشخص هستند ولی ممکن است شامل افزایش سطوح β -hCG سرمی و اندازه‌های کوچک‌تر نابجا باشند (Seifer, ۱۹۹۷; ۲۰۱۰; Rabischong). خونریزی به دلیل تروفوبلاست باقیمانده جدی‌ترین عارضه است. برداشتن ناقص تروفوبلاست با سطوح ثابت یا بالای β -hCG مشخص می‌شود. رویکردهای پایش کدگذاری نشده‌اند. یک طرح سطوح β -hCG سرمی را در روز اول پس از عمل اندازه‌گیری می‌کند و مقادیری که به کمتر از ۵۰ درصد نسبت به قبل از عمل افت کرده باشند، خطر تروفوبلاست پایدار دارند (Spandorfer, ۱۹۹۷). اندازه‌گیری دیگر بررسی سطوح هفتگی است (Mol, ۲۰۰۸). در صورت ثابت ماندن یا افزایش β -hCG اضافه کردن درمان طبی یا جراحی ضروری است. درمان استاندارد برای تروفوبلاست پایدار، استفاده از یک تک دوز متوتروکسات به میزان $50 \text{ mg/m}^2 \times$ مساحت سطح بدن (BSA) است.

بوده، هیچ فعالیت قلبی در جنین مشاهده نمی‌شود، و همچنین غلظت β -hCG سرم نیز کمتر از ۵۰۰ mIU/mL است، نتیجه درمان طبی و جراحی یکسان خواهد بود. علی‌رغم اینکه در شرایطی که اندازه بارداری لوله‌ای بزرگ بوده، سطح β -hCG سرم بالاتر بوده و قلب جنین فعالیت دارد، میزان موفقیت درمان طبی پایین‌تر است، اما می‌توان برای زنان مصممی که خطرات را درک می‌کنند، درمان طبی را تجویز کرد.

■ درمان انتظاری

در برخی موارد گاه منطقی است که در مراحل بسیار ابتدایی بارداری‌های لوله‌ای که با β -hCG سرمی ثابت یا در حال کاهش همراه هستند، تنها بیمار را تحت نظر قرار دهند. Mavtelos و همکاران (۲۰۱۳) متوجه شدند که تقریباً یک‌سوم از ۳۳۳ بارداری نابجای لوله‌ای که قطر کمتر از ۳ cm داشته و سطح β -hCG نیز در آنها کمتر از ۱۵۰۰ mIU/mL بود، بدون هیچ مداخله‌ای خاتمه یافتند. Cohen و همکاران (۲۰۱۴b) به‌طور مشابه ۶۷۴ خانمی که سطح β -hCG آنها کاهش یافته بود را به‌صورت موفق درمان کردند. این یافته‌ها با کارآزمایی‌های تصادفی کوچک‌تر حمایت شد (۲۰۱۳؛ VanMello؛ ۲۰۱۷؛ Jurkovic). در درمان انتظاری، نرخ بارداری‌های لوله‌ای و داخل رحمی متعاقب، قابل مقایسه با درمان‌های طبی و جراحی است. با توجه به عواقب بالقوه خطرناک پارگی لوله‌ای و بی‌خطر بودن ثابت شده درمان طبی یا جراحی، درمان انتظاری تنها بایستی در زنانی انجام گیرد که به دقت انتخاب شده و تحت مشاوره قرار گرفته‌اند.

بارداری در قسمت بینابینی لوله

■ تشخیص

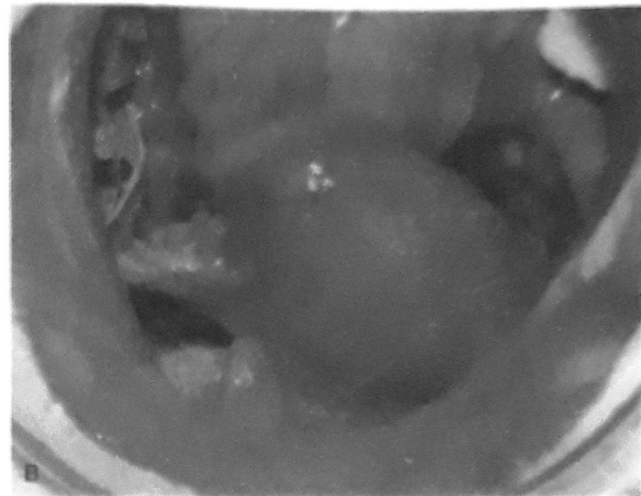
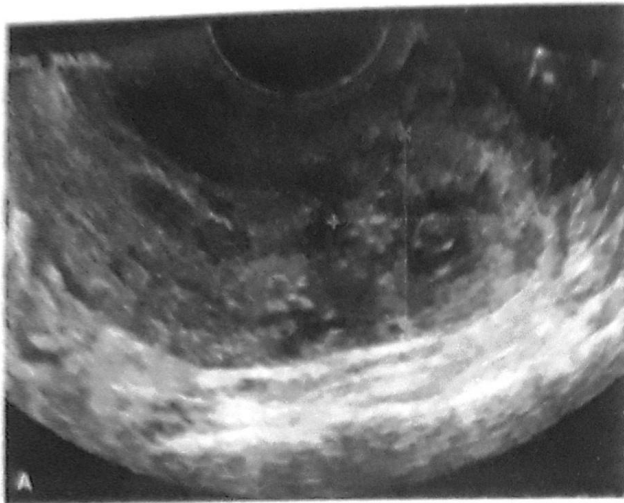
در این بارداری‌ها، لانه‌گزینی در قطعه‌ی پروگزیمال لوله که درون دیواره عضلانی رحم قرار گرفته، روی می‌دهد (نویس ۷-۱۹). این بارداری‌ها ممکن است به اشتباه بارداری شاخی نامیده شوند. در حالی که این اصطلاح به ایجاد محصولات بارداری در قسمت بدوی شاخ رحمی که به ناهنجاری‌های مولرین مبتلا است، اشاره دارد (۲۰۱۰؛ Monwad). عوارض خطرناک این بارداری‌ها مشابه

■ مقایسه درمان طبی و جراحی

جدین کارآزمایی تصادفی شده تأثیر درمان با متوتروکسات و جراحی لاپاروسکوپی را با هم مقایسه کرده‌اند. در یک کارآزمایی چند مرکزی که یک پروتکل چند دوزی متوتروکسات با سالی‌نگوستومی لاپاروسکوپی مقایسه شد و هیچ تفاوتی بین این دو روش از لحاظ میزان حفظ لوله و موفقیت اولیه در درمان مشاهده نشد (Hajenius، ۱۹۹۷). با این حال، در همین گروه درمانی، معیارهای مرتبط با سلامتی کیفیت زندگی مثل درد، افسردگی پس از درمان، و احساس کاهش سلامت در کسانی که متوتروکسات سیستمیک دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که سالی‌نگوستومی لاپاروسکوپی کرده بودند، به طور قابل توجهی مختل بود (Nieuwkerk، ۱۹۹۸). Fernandez و همکاران (۲۰۱۳) در یک کارآزمایی تصادفی شده شاهددار، درمان طبی چند دوزی را با سالی‌نگوستومی مقایسه کرده و دریافتند که نرخ دستیابی به بارداری داخل رحمی طی دو سال، در درمان طبی و جراحی محافظه‌کارانه یکسان است.

وقتی تک‌دوز متوتروکسات با مداخله‌ی جراحی مقایسه می‌شود، نتایج متناقضی به دست می‌آید. در دو مطالعه‌ی جداگانه، به‌طور کلی موفقیت تک دوز متوتروکسات در خاتمه‌دادن به بارداری از سالی‌نگوستومی لاپاروسکوپی کمتر بود؛ گرچه باز بودن لوله و میزان بارداری‌های رحمی بعدی در هر گروه یکسان بود (Fernandez، ۱۹۹۸؛ Sowter، ۲۰۰۱). عملکرد فیزیکی بلافاصله پس از درمان در زنانی که متوتروکسات دریافت کرده بودند، به طور چشم‌گیری بهتر از گروه دیگر بود، اما هیچ تفاوتی در عملکرد فیزیولوژیک دیده نمی‌شد. Krag Moeller و همکاران (۲۰۰۹) نتایج کارآزمایی تصادفی شده‌شان را گزارش کردند: در این کارآزمایی مدت متوسط پی‌گیری ۸/۶ سال بوده و طی آن میزان بارداری‌های بعدی ارزیابی شده است. در این مطالعه، درمان جراحی و درمان با متوتروکسات، تفاوتی در میزان موفقیت در ختم بارداری نابجا نداشته‌اند. علاوه بر این، نرخ رو به رشد بارداری داخل رحمی خودبه‌خودی، بین گروه متوتروکسات (۷۳ درصد) و گروه جراحی (۶۲ درصد) تفاوتی نداشته است.

براساس این مطالعات، نتیجه می‌گیریم که در زنانی که از لحاظ همودینامیکی پایدارند و در آنها که قطر بارداری لوله‌ای کم



تصویر ۷-۱۹. بارداری نابجای بینابینی. A. با استفاده از سونوگرافی در این نمای سائیتال، یک حفره‌ی رحمی خالی و یک توده که در سمت جانبی فوندوس رحم و در طرف سری مادر قرار دارد، دیده می‌شود (کالیپرها). B. تصویری که در حین جراحی لاپارونومی و پیش از برش برداری شاخ رحم در همان بارداری نابجا تهیه شده است. در این نمای فرونتال، بارداری نابجای بینابینی که به سمت راست برآمدگی پیدا کرده در خارج محل اتصال رباط گرد، و در داخل قسمت ایسموس لوله‌ی فالوپ دیده می‌شود.

تشخیص کمک کند عبارتند از: رحم خالی، کیسه حاملگی که جدا از اندومتر دیده شده و فاصله‌اش از خارجی‌ترین لبه‌ی حفره‌ی رحم بیش از ۱cm است، و یک پوشش میومتری نازک (کمتر از ۵mm) که دور کیسه را پوشانده است (Timor-Tritsch, ۱۹۹۲). علاوه بر این، یک خط اکوژنیک موسوم به «علامت خط بینابینی»^۱، از کیسه حاملگی به حفره اندومتر کشیده شده است، که به احتمال زیاد نشان‌دهنده قسمت بینابینی لوله فالوپ بوده و برای تشخیص بارداری بینابینی حساسیت و ویژگی بالایی دارد (Ackerman, ۱۹۹۳a). در موارد مبهم، استفاده از سونوگرافی سه بعدی، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، یا لاپاروسکوپی تشخیص ممکن است به روشن شدن آناتومی کمک کند (Tanaka, ۲۰۱۴; Parker, ۲۰۱۲). در لاپاروسکوپی، یک برآمدگی بزرگ که در خارج آن رباط گرد قرار گرفته به همراه قسمت دیستال لوله‌های فالوپ و تخمدان‌ها که در وضعیت طبیعی هستند، دیده می‌شود.

آنچه در مورد بارداری نابجای لوله‌ای گفته شده است؛ گرچه سابقه سالینگکتومی به طور ویژه احتمال بارداری بینابینی را در همان سمتی که عمل شده افزایش می‌دهد (Lau, ۱۹۹۹). بارداری‌های بینابینی تشخیص داده نشده، معمولاً به دنبال ۸ تا ۱۶ هفته آمنوره پاره می‌شوند؛ این مدت نسبت به بارداری‌های لوله‌ای که در قسمت‌های دیستال قرار گرفته‌اند بیشتر است. این امر به دلیل اتساع‌پذیری بیشتر میومتر پوشاننده‌ی قسمت بینابینی لوله‌ی فالوپ است. به دلیل نزدیکی این بارداری‌ها به شریان‌های رحمی و تخمدانی، احتمال خونریزی شدید وجود دارد، که در ۲/۵ درصد موارد موجب مرگ می‌شود (Tulandi, ۲۰۰۴).

امروزه به کمک TVS و اندازه‌گیری β -hCG سرم می‌توان در بسیاری از موارد، بارداری بینابینی را در مراحل اولیه تشخیص داد اما تشخیص می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. این بارداری‌ها ممکن است در سونوگرافی شبیه یک بارداری داخل رحمی که به طرز غیر عادی لانه‌گزینی کرده است به نظر رسد؛ به ویژه اگر رحم باهنجاری مولرین داشته باشد. معیارهایی که می‌تواند به



تصویر ۸-۱۹. طی برش برداری شاخ رحم، محصولات بارداری، میومتر اطراف آن، و لوله‌ی فالوپ همان طرف به طور کامل خارج می‌شوند. همچنان که برش عمقی‌تر می‌شود به سوی داخل نیز زوایه‌دار می‌شود، و با این امر سبب ایجاد شکل گوه‌ای مشخصی در داخل میومتر می‌گردد که متعاقباً به صورت لایه‌لایه با سرور نیز با بخیه ساب کوتیکولی بسته می‌شود.

می‌تواند تا زمان ترم باقی بمانند؛ البته در این موارد خطر ایجاد جفت غیرطبیعی و عواقب آن بالاتر است (Jansen, ۱۹۸۱).

بارداری در محل جوشگاه سزارین

^۱CSP(1)

تشخیص

این اصطلاح به لانه‌گزینی درون میومتر یک جوشگاه ناشی از سزارین قبلی اشاره دارد؛ و میزان بروز آن در حدود ۱ مورد از هر ۲۰۰۰ بارداری طبیعی است و همراه با افزایش میزان وضع حمل به روش سزارین، میزان بارداری در محل زخم نیز در حال افزایش است (Ash, ۲۰۰۷؛ Rotas, ۲۰۰۶). روند آسیب‌زایی CSP با روند آسیب‌زایی در پلاستا اکرتا^۲ مرتبط بوده و احتمال بروز خونریزی شدید در هر دو به یک اندازه است.

1- Angular pregnancy

2- Cesarean Scar Pregnancy

3- Placenta accreta

درمان

درمان جراحی به شیوه برش شاخ یا کورنوستومی را می‌توان با توجه به وضعیت همودینامیکی بیمار و مهارت جراح، از طریق لاپاروتومی یا لاپاروسکوپي انجام داد (Hoffman, ۲۰۱۶؛ Zuo, ۲۰۱۲). در هر یک از روش‌های فوق، تزریق وازوپرسین به درون میومتر در حین جراحی ممکن است از دست دادن خون حین جراحی را محدود کند؛ همچنین پس از جراحی به منظور رد باقی‌ماندن قسمتی از تروفوبلاست باید سطح β -hCG پایش شود. برش برداری شاخ به وسیله قطع کردن گوه‌ای، کیسه حاملگی و میومتر اطراف آن را خارج می‌کند (تصویر ۸-۱۹). در روشی دیگر، کورنوستومی شامل برش شاخ و خارج کردن محصولات بارداری به وسیله مکش یا ابزار است. هر دو روش نیازمند بستن میومتر است.

اگر بارداری بینابینی زود تشخیص داده شود، ممکن است از درمان‌های محافظه کارانه طبی استفاده شود. با این حال، به دلیل بروز کم، در خصوص روش یا رژیم تجویز متوتروکسات اتفاق نظر وجود ندارد. Jermy و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه‌ی کوچکی میزان موفقیت در صورت استفاده از $50 \text{ mg/m}^2 \times \text{BSA}$ متوتروکسات سیستمیک را ۹۴ درصد اعلام کردند. دیگران تزریق مستقیم متوتروکسات به درون کیسه حاملگی را شرح داده‌اند (۲۰۱۴، Framarino-dei Malatesta). اساساً به دلیل اینکه سطح اولیه‌ی β -hCG این زنان در هنگام تشخیص بالاتر است، معمولاً پیگیری طولانی‌مدت‌تری نیاز است.

پس از انجام هر یک از درمان‌های طبی یا جراحی محافظه کارانه، میزان خطر پاره شدن رحم در بارداری‌های بعدی مشخص نیست. بنابراین، نظارت دقیق بر این زنان طی بارداری، در کنار تفکر جدی در مورد انجام سزارین داوطلبانه موجود است. اصطلاح بارداری زوایه‌ای^۱ که کاملاً از بارداری بینابینی مجزا است، اشاره به لانه‌گزینی داخل حفره اندومتر در یکی از زوایای بیرونی رحم و در سمت داخل محل اتصال رحم به لوله‌ی فالوپ و رباط گرد دارد. بارداری زوایه‌ای رباط گرد را به سمت بالا و خارج جابجا می‌کند در حالی که بارداری لوله‌ای بینابینی این جابجایی را انجام نمی‌دهد (۲۰۱۴، Arleo). تمایز این دو اصطلاح از یکدیگر مهم است، زیرا بارداری‌های زوایه‌ای گاهی

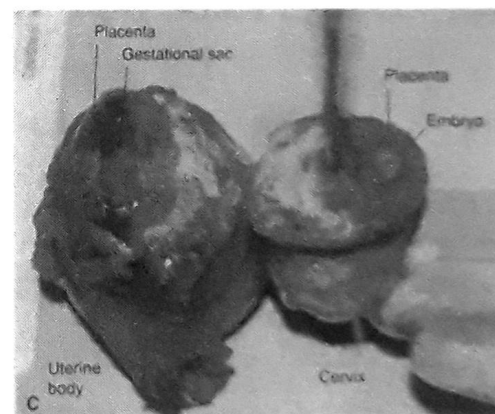
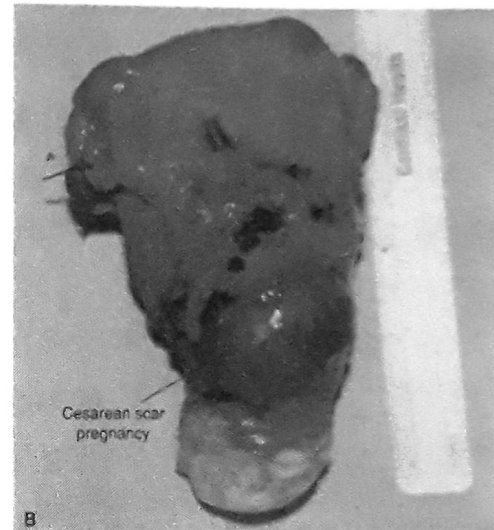
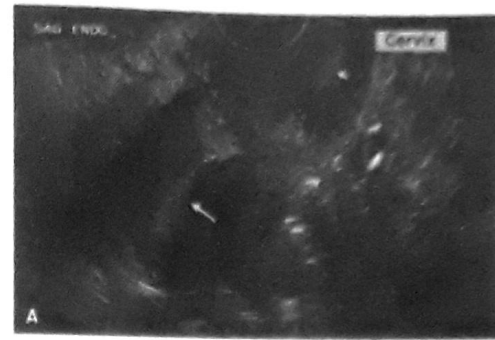
سطح ایسموس رحم و از خلال ساک بارداری برش حوزده است. تنه رحم در سمت چپ و سرویکس در سمت راست قرار گرفته است. یک پروب فلزی از کانال اندوسرویکس عبور داده شده است تا رشد خارج از مرکز (eccentric) این بارداری نشان داده شود. تنها یک لایه نازک از میومتر، بر روی محصول بارداری قرار دارد؛ محصول بارداری، جدار رحم را به سمت قدام جابجا نموده است.

(Timor-Tritsch, ۲۰۱۴a,b). مشخص نیست که آیا بروز CSP به موازات افزایش دفعات زایمان سزارین افزایش می‌یابد، یا آنکه این مسئله تحت تأثیر بسته شدن برش‌های رحمی تک لایه یا دو لایه قرار دارد یا خیر.

زنان دارای CSP معمولاً زود مراجعه کرده و درد و خونریزی در آنها شایع است. با این حال، حدود ۴۰ درصد از این زنان فاقد علامت بوده و تشخیص، در جریان معاینات سونوگرافیک روتین صورت می‌گیرد (Rotas, ۲۰۰۶). در سونوگرافی ممکن است تمایز بارداری داخل رحمی سرویکوایسکمیک از CSP دشوار باشد؛ چندین پژوهشگر یافته‌های سونوگرافیک را توصیف کرده‌اند (Timor-Tritsch, ۲۰۱۶؛ Moschos, ۲۰۰۸a). براساس مطالعات Godin (۱۹۹۷) برای تشخیص CSP چهار معیار سونوگرافیک وجود دارد که باید دیده شوند؛ این معیارها در تصویر ۹-۱۹ شرح داده شده‌اند. گرچه TVS خط اول در این ابزارهای تصویربرداری معمول است، در صورتی که سونوگرافی مبهم یا بی‌نتیجه باشد، استفاده از MRI می‌تواند مفید باشد (Osborn, ۲۰۱۲؛ Huang, ۲۰۱۴).

■ درمان

استانداردهای درمان وجود نداشته و چندین گزینه در دسترس است. درمان انتظاری یک روش است و میزان تولد زنده در یک مطالعه ۵۷ درصد بود (Maheux-Lacroix, ۲۰۱۷). اما خونریزی، پلاستااکرتا و پارگی رحم از خطرات به شمار می‌روند. در کسانی که به دنبال عقیم‌سازی هستند، هیستریکتومی یک انتخاب اولیه و قابل قبول است. گاهی در موارد خونریزی شدید



تصویر ۹-۱۹. بارداری در محل سزارین. A. نمای ترانس وازینال که رحم را به همراه بارداری در محل اسکار سزارین (CSP) در صفحه سازهینال نشان می‌دهد. یک حفره رحمی خالی، به شکل یک نوار اندومتری هیپراکوی روشن به نظر می‌رسد (پیکان طول و سفید). به طور مشابه یک کانال سرویکس خالی مشاهده می‌شود (پیکان سفید و کوتاه). و در نهایت یک توده درون حفره‌ای در جدار قدامی ایسموس رحم دیده می‌شود (پیکان‌های قرمز). میومتر بین مثانه و کیسه حاملگی وجود ندارد یا نازک نشده است (۱ تا ۳ میلی‌متر). B. نمونه هیستریکتومی در یک بارداری CSP. C. همان نمونه هیستریکتومی به طور عرضی، در

بارداری سرویکال

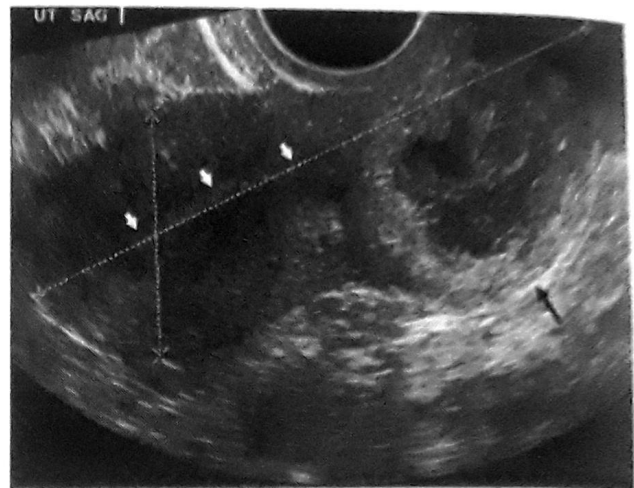
■ تشخیص

تعریف بارداری نابجای سرویکال بدین شرح است: تشخیص غدد سرویکال در سمت مقابل محل اتصال جفت از لحاظ بافت‌شناسی؛ و قرارگیری تمام یا قسمتی از رحم پایین‌تر از محل ورود عروق یا پایین‌تر از محل روی هم برگشتن صفاق در قدام رحم. در یک مورد تیپیک، تروفوبلاست موجب خوردگی در اندوسرویکس شده و بارداری در دیواره فیروزه سرویکس پیشرفت می‌کند. فاکتورهای مسدودکننده شامل ART و سابقه کورتاژ قبلی رحم می‌باشند (Jeng, ۲۰۰۷؛ Ginsburg, ۱۹۹۴).

خونریزی واژینال بدون درد، در ۹۰٪ از بارداری‌های سرویکال مشاهده می‌شود که ۱/۳ از این موارد دچار خونریزی شدید می‌باشند (Ushakov, ۱۹۹۷). با پیشرفت بارداری، یک سرویکس متسع با دیواره نازک که سوراخ خارجی آن تا حدی متسع است، مشاهده می‌شود. ممکن است در بالای توده سرویکس، یک فوندوس رحمی لمس شود که کمی بزرگ شده است. شناسایی بارداری سرویکال، براساس معاینه با اسپکولوم، لمس و سونوگرافی ترانس واژینال صورت می‌گیرد. یافته‌های سونوگرافی تیپیک در بارداری سرویکال در تصویر ۱۰-۱۹ نشان داده شده و شرح داده شده‌اند. از MRI و سونوگرافی سه بعدی نیز برای تأیید تشخیص استفاده می‌شود (Jung, ۲۰۰۱؛ Sherer, ۲۰۰۸).

■ درمان

بارداری سرویکال را می‌توان از طریق طبی یا جراحی درمان کرد. درمان محافظه‌کارانه تلاش برای به حداقل رساندن خونریزی، از بین بردن بارداری و حفظ قدرت باروری فرد است. در بسیاری از مراکز از جمله مرکز ما، استفاده از متوتروکسات، به اولین قدم درمانی در زنان با وضعیت عمومی پایدار بدل گشته است؛ تجویز متوتروکسات از پروتکل‌هایی پیروی می‌کند که در جدول ۱-۱۹ فهرست شده‌اند (Verma, ۲۰۱۱؛ Zakaria, ۲۰۱۱) این دارو همچنین به صورت تنها، یا به همراه دوزهای سیستمیک به درون کیسه حاملگی تزریق می‌شود (Jeng, ۲۰۰۷؛ Murji,



تصویر ۱۰-۱۹. بارداری سرویکال. یافته‌های سونوگرافیک ترانس‌واژینال شامل موارد ذیل است: (۱) نمای ساعت شنی رحم و کانال سرویکال بالن مانند؛ (۲) بافت بارداری در سطح سرویکس (پیکان سیاه)؛ (۳) عدم وجود بافت بارداری در داخل رحم (پیکان‌های سفید)؛ و (۴) مشاهده بخشی از کانال اندوسرویکس در حد فاصل کانال اندومتر و محصول بارداری.

هیستریکتومی اجتناب‌ناپذیر می‌شود. گزینه‌هایی که در آنها قدرت باروری حفظ می‌شود عبارتند از: تزریق سیستمیک یا موضعی متوتروکسات به تنهایی یا به همراه جراحی محافظه‌کارانه (Cheung, ۲۰۱۵؛ Birch Petersen, ۲۰۱۶). اقدامات جراحی شامل کورتاژ مکشی تحت مشاهده‌ی مستقیم، برداشتن هیستروسکوپی، یا برش‌برداری ایسموس از طریق شکم یا واژن می‌شود. این روش‌ها به تنهایی یا به طور شایع‌تر همراه با متوتروکسات کمکی انجام می‌گیرند (Jurkovic, ۲۰۱۶؛ Li, ۲۰۱۴a؛ Wang, ۲۰۱۴؛ Yang, ۲۰۰۹). معمولاً پیش از جراحی به منظور کاهش خطر خونریزی، آمبولیزاسیون شریان رحمی انجام می‌شود (Zhang, ۲۰۱۲؛ Zhuang, ۲۰۰۹). جایگذاری کاتر بالون فولی روش دیگری برای خونریزی ناشی از عمل است (Timor-Tritsch, ۲۰۱۵a).

۲۰۱۵). دیگران انفوزیون متوتروکسات به همراه آمبولیزاسیون شریان رحمی «کمواآمبولیزاسیون» را شرح داده‌اند (Xiaolin, ۲۰۱۰).

در رژیم‌های متوتروکسات، نرخ سقط و حفظ رحم در بارداری‌های زیر ۱۲ هفته، ۹۱ درصد است (Kung, ۱۹۹۷). Hung و همکاران (۱۹۹۶) دریافتند که در صورت انتخاب نامزدهای مناسب برای دریافت متوتروکسات سیستمیک، میزان شکست در موارد ذیل بالاتر خواهد بود: سن بارداری بیش از ۹ هفته؛ سطوح β -hCG بیش از ۱۰۰۰۰ mIU/mL؛ طول سر تا سرین بیش از ۱۰ mm؛ و وجود فعالیت قلبی در جنین. بنا به دلایل ذکر شده، بسیاری از متخصصان با تزریق کلرید پتاسیم به درون قلب یا قفسه سینه جنین سبب مرگ آن می‌شوند. در پروتکل تک‌دوز عضلانی متوتروکسات، معمولاً از دوز ۵۰ تا $BSA \times 75 \text{ mg/m}^2$ استفاده می‌شود. در مواردی که فعالیت قلبی جنین قابل تشخیص باشد، ۲ mL (۲ mEq/mL) کلرید پتاسیم تحت هدایت سونوگرافی به درون قلب جنین تزریق می‌شود (Verma, ۲۰۰۹). Song و همکاران (۲۰۰۹) با درمان ۵۰ مورد بارداری سرویکال مشاهده کردند که کاهش سطح β -hCG سرم، بسیار مقدم بر از بین رفتن علائم سونوگرافیک است.

استفاده از آمبولیزاسیون شریان رحمی به عنوان یک روش کمکی در کنار درمان طبی یا جراحی شرح داده شده است؛ این روش در پاسخ به خونریزی یا به عنوان روش پیش‌گیرانه قبل از جراحی انجام می‌شود (Hirakawa, ۲۰۰۹; Zakaria, ۲۰۱۱). همچنین در صورت خونریزی می‌توان یک کاتتر فولی شماره‌ی ۲۶F دارای بالن ۳۰ میلی‌لیتری را درون سرویکس قرار داده و با باد کردن آن و فشار آوردن بر عروق موجب بند آمدن خون و همچنین کنترل درناژ رحم شد. باد بالن به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت تخلیه نشده و به مرور طی چندین روز تخلیه می‌شود (Ushakov, ۱۹۹۷).

گرچه در بسیاری از موارد بارداری سرویکال، درمان محافظه‌کارانه امکان‌پذیر است، ممکن است از کورتاژ مکشی یا هیستریکتومی استفاده شود. علاوه بر این، ممکن است در مواردی که خونریزی با روش‌های محافظه‌کارانه کنترل نمی‌شود نیز هیستریکتومی ضروری باشد. متأسفانه، به دلیل نزدیکی زیادی

رحم با سرویکس (که درون آن بالن قرار داده شده)، در صورت انجام هیستریکتومی میزان آسیب به دستگاه ادراری نگران‌کننده است.

در صورتی که بنا به انجام کورتاژ سرویکس باشد، خونریزی حین جراحی را می‌توان به طرق ذیل کاهش داد: آمبولیزاسیون شریان رحمی قبل از عمل؛ تزریق وازوپرسین؛ یا قراردادن سر کلاژ در محل دهانه داخلی سرویکس برای فشار دادن عروق تغذیه‌کننده (Fylstra, ۲۰۱۴; Wang: Chen, ۲۰۱۱). می‌توان شاخه‌های شریان سرویکس را از طریق قراردادن بخیه‌های سرویکال هموستاتیک در وجوه جانبی سرویکس (ساعت‌های ۳ و ۹) لیگاتور کرد (Bianchi, ۲۰۱۱). پس از کورتاژ، یک بالن فولی در محل قرار داده می‌شود تا بر محل خونریزی فشار آورد؛ نحوه قراردادن و اداره‌ی بالن کمی پیش شرح داده شد. ممکن است انجام کورتاژ مکشی به‌طور خاصی در موارد نادر بارداری‌های هتروتوپیک که یک جنین در ناحیه سرویکس و دیگری به صورت طبیعی در رحم قرار دارد، مطلوب باشد (Tsakos, ۲۰۱۵).

بارداری شکمی

■ تشخیص

تعریف دقیق بارداری شکمی نوعی نادر از بارداری‌های نابجا هستند که به معنای لانه‌گزینی جنین در حفره صفاقی است و بارداری شکمی، لانه‌گزینی‌های لوله‌ای، تخمدانی و داخل رباطی را دربر نمی‌گیرد. هرچند زیگوت می‌تواند از لوله‌ها عبور نموده و به صورت اولیه در حفره صفاق لانه‌گزینی کند، اما عقیده بر این است که اکثر بارداری‌های شکمی به دنبال پاره‌شدن زودرس لوله‌ها یا سقط و لانه‌گزینی دوباره اتفاق می‌افتند. در بارداری‌های خارج رحمی طول کشیده، مشاهده‌ی اینکه حداقل بخشی از جفت به رحم یا آدنکس‌ها اتصال دارد، نامعمول نیست.

تشخیص ممکن است دشوار باشد. نخست اینکه ممکن است علائم وجود نداشته یا مبهم باشند. تست‌های آزمایشگاهی معمولاً اطلاعاتی به دست نمی‌دهند، گرچه ممکن است سطح آلفا فیتوپروتئین سرم مادر بالا باشد. از لحاظ بالینی ممکن است

خارج سازی بی خطر جفت فراهم است و یا خونریزی از محل لانه گزینی جفت وجود دارد، بایستی فوراً آن را خارج کرد. در صورت امکان، بایستی عروق خونی تغذیه کننده جفت در ابتدا لیگاتور شوند.

برخی از متخصصان در مقام انتخاب بین بد و بدتر، طرفدار باقی گذاشتن جفت در محل خود هستند. این امر موجب کاهش احتمال خونریزی فوری و تهدیدکننده حیات می شود، ولی این امر به بهای عوارض طولانی مدت به دست می آید. در صورتی که جفت در حفره شکمی باقی بماند، به طور شایع موجب عفونت همراه با تشکیل آبسه، چسبندگی ها، انسدادهای رودهای و حالبی و از هم گسیختگی زخم می شود (Bergstrom, ۱۹۹۸; Martin, ۱۹۸۸). در بسیاری از موارد خارج کردن جفت اجتناب ناپذیر است. در صورتی که جفت در محل رها شود، می توان پسرقت آن را به کمک سونوگرافی و سطح β -hCG سرمی کنترل کرد (France, ۱۹۸۰; Martin, ۱۹۹۰). با استفاده از سونوگرافی داپلر رنگی، می توان تغییرات جریان خون رسیده به این جفت را مشخص کرد. در برخی موارد (معمولاً بسته به اندازه جفت) عملکرد جفتی به سرعت کاهش می یابد و جفت جذب می شود. با این حال جذب شدن جفت ممکن است سال ها به طول بینجامد (Roberts, ۲۰۰۵; Valenzano, ۲۰۰۳).

در صورتی که جفت در محل خود باقی بماند، استفاده از متوتروکسات پس از جراحی محل بحث است. تجویز متوتروکسات برای تسریع پسرقت جفت توصیه شده است، ولی ممکن است موجب تسریع تخریب جفت همراه با تجمع بافت نکروتیک و عفونت همراه با تشکیل آبسه شود (Rahman, ۱۹۸۲). به سختی می توان تصور کرد که استفاده از داروهای آنتی متابولیت، در درمان یک اندام پیر تأثیرگذار باشد (Worley, ۲۰۰۸).

بارداری تخمدانی

لانه گزینی نابجای تخم لقاح یافته در تخمدان نادر است و در صورتی که ۴ معیار بالینی وجود داشته باشد، تشخیص داده می شود. این معیارها توسط Spiegelberg (۱۸۷۸) خلاصه

در انس، موقعیت جنین غیرطبیعی بوده یا سرویکس جابجا شده باشد (Zeck, ۲۰۰۷). معمولاً سونوگرافی منجر به تشخیص می شود (Costa, ۱۹۹۱). الیگوهیدرامنیوس شایع اما یافته ای اختصاصی است. دیگر نشانه ها عبارتند از: جدا دیده شدن حسی از رحم، یا قرار گرفتن جنین در محیط لگن؛ نبود میومتر بین جنین و دیواره قدامی شکم یا مثانه مادر؛ و بافت جفتی خارج رحمی یا حلقه های روده که کیسه حاملگی را احاطه کرده اند (Chukus, ۲۰۱۵; Allibone, ۱۹۸۱). در صورتی که به اطلاعات اناتومیک بیشتری نیاز باشد، برای تأیید تشخیص و فراهم آوردن حداکثر اطلاعات در خصوص لانه گزینی جفت می توان از MRI استفاده کرده (Bertrand, ۲۰۰۹; Mittal, ۲۰۱۲).

درمان

درمان بالینی بستگی به سن بارداری در زمان تشخیص دارد. درمان محافظه کارانه ممکن است موجب خونریزی ناگهانی و خطرناک شود. براساس گزارش Stevens (۱۹۹۳) در ۲۰ درصد از موارد، مالفورماسیون و دفورماسیون دیده می شود. به عقیده ی ما زمانی که تشخیص بارداری شکمی داده می شود، ختم بارداری اندیکاسیون دارد. به ویژه زمانی که سن بارداری کمتر از ۲۴ هفته است، درمان محافظه کارانه به ندرت مناسب است. علیرغم این سؤال، بعضی انتظار تا هنگام قابلیت زنده ماندن جنین و مراقبت شدید را توصیه می کنند (Marcellin, ۲۰۱۴; Kim, ۲۰۱۳).

به محض تشخیص محل لانه گزینی جفت، گزینه های متعددی برای کنترل خونریزی حین عمل مدنظر قرار می گیرند که شبیه مواردی هستند که برای سندرم پلاستنتا اکرتا استفاده می شوند (فصل ۴۱). هدف اصلی درمان جراحی، وضع حمل جنین و ارزیابی دقیق محل لانه گزینی جفت بدون تحریک خونریزی است. به دلیل اینکه ساختار این منطقه معمولاً دارای پیچش بوده و مناطق اطراف آن از لحاظ عروقی بسیار غنی است، باید از جستجوی غیر ضروری اجتناب کرد. اساساً خارج کردن جفت ممکن است موجب خونریزی شدید شود، این امر به دلیل فقدان یکی از مکانیسم های هموستاتیک طبیعی یعنی انقباضات رحمی است؛ در حالت عادی انقباضات رحمی عروق هیپرتروفی شده را تنگ می کنند. در صورتی که امکان

سایر محل‌های بارداری نابجا

در مواردی که زیگوت در نزدیکی مزوسالپینکس لانه‌گزینی کند، پارگی ممکن است به درون فضایی که بین لایه‌های رباط پهن ایجاد می‌شود، تخلیه شده و موجب بارداری درون رباطی یا بارداری در رباط پهن شود. لانه‌گزینی در جوشگاه سزارین قبلی روشی دیگر است (۲۰۱۳، Rudra). این وضعیت‌ها نادر بوده و اطلاعات مربوط به آن از گزارش‌های موردی حاصل شده‌اند. یافته‌های بالینی و درمان، مشابه آن چیزی است که در بارداری شکمی گفته شد. گرچه در بسیاری از موارد انجام لاپاروتومی ضروری است، تعداد محدودی گزارش در خصوص خارج کردن بارداری‌های کوچک از طریق لاپاروسکوپی در دست است (۲۰۰۶، Apantaku؛ ۲۰۰۶، Cormio؛ ۲۰۰۶).

در گزارش‌های موردی، لانه‌گزینی نابجای جفت در محل‌های نادرتر نیز گزارش شده است؛ این محل‌ها عبارتند از: چادرینه، طحال، کبد، و فضای خلف صفاقی و سایر نواحی (۲۰۱۵، Watrowski؛ ۲۰۱۴، Liang؛ ۲۰۱۵، Brouard). همچنین در زنانی که سابقه جراحی‌های رحمی، ART، یا آدنومیوز دارند، لانه‌گزینی داخل جداری در رحم^۱، در نواحی غیر از محل زخم سزارین نیز مشاهده شده است (۲۰۱۳، Memtsa؛ ۲۰۱۳، Wu). گرچه در بسیاری از بارداری‌های نابجای ذکر شده، لاپاراتومی ارجح است، اما در زنانی که از نظر همودینامیک وضعیت پایدار دارند، انجام برش‌برداری لاپاروسکوپی توسط جراحان ماهر، به مرور در حال محبوب شدن است.

شده‌اند: ۱) لوله‌ی فالوپ در سمت درگیر سالم بوده و از تخمدان متمایز باشد؛ ۲) بارداری نابجا تخمدان را اشغال کند؛ ۳) بارداری نابجا به وسیله رباط رحمی - تخمدانی به رحم متصل باشد و ۴) از لحاظ بافت‌شناسی بتوان بافت تخمدان را درون بافت جفت نشان داد. عوامل خطر ساز برای بارداری تخمدانی مشابه موارد مربوط به بارداری لوله‌ای هستند؛ به نظر می‌رسد که ART یا شکست در روش پیشگیری با IUD به نحو نامتناسبی با بارداری تخمدانی همراهند (۲۰۱۴، Zhu). شکایات بیمار و یافته‌ها در بارداری تخمدانی مشابه بارداری نابجای لوله است. گرچه تخمدان آسان‌تر از لوله‌ی فالوپ خود را با بارداری در حال پیشرفت تطبیق می‌دهد، ولی بروز پارگی در مراحل اولیه امری طبیعی است. (۲۰۱۶، Melcer).

استفاده از TVS، منجر به تشخیص موارد بیشتری از بارداری تخمدانی پاره نشده گردیده است. در سونوگرافی، یک حلقه‌ی اکوژن وسیع، منطقه‌ی درونی فاقد اکو را دربر گرفته است؛ خود این حلقه به وسیله قشر تخمدان احاطه شده است (Comstock، ۲۰۰۵). Choi و همکاران (۲۰۱۱) با بررسی ۴۹ مورد بارداری دریافتند که ممکن است پیش از انجام جراحی تشخیص ممکن نباشد. زیرا بسیاری از بارداری‌های تخمدانی، بارداری نابجای لوله‌ای تشخیص داده می‌شوند. علاوه بر این، مراحل اولیه‌ی بارداری تخمدانی نیز ممکن است در زمان جراحی یا جسم زرد در حال خونریزی اشتباه شود.

درمان مبتنی بر شواهد عمدتاً از گزارش‌های موردی حاصل شده است (۲۰۱۲، Hassan؛ ۲۰۱۲، Scutiero؛ ۲۰۱۲). درمان کلاسیک برای بارداری تخمدانی، اقدام جراحی است. ضایعات کوچک، به روش برش گویای تخمدان و یا سیستکتومی درمان می‌شوند، در حالی که ضایعات بزرگ‌تر نیازمند برداشتن تخمدان به وسیله جراحی (Oophorectomy) هستند (۲۰۱۵، Meeler؛ ۲۰۱۵، Elwell). در درمان جراحی محافظه‌کارانه، به منظور رد تروفوبلاست باقی‌مانده باید سطح β -hCG پایش شود.

فصل ۲۰



@khu_medical

بیماری تروفوبلاستیک بارداری

مول هیداتیفورم (بارداری مولی)

روند بیماریزایی

تشخیص

درمان

نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری

تشخیص، مرحله بندی، و نمره دهی جهت پیش آگهی

طبقه بندی بافتی

درمان

بارداری ها در آینده

انسان (hCG) را تولید می کند؛ بنابراین جهت تشخیص GTD، اداره و مراقبت های مربوط به آن، اندازه گیری این هورمون پیتیدی در سرم ضروری است. از لحاظ بافت شناسی GTD به دو دسته تقسیم می شود: مول هیداتیفورم که پرز دارد و نئوپلاسم های بدخیم تروفوبلاستیک غیر مولی که فاقد پرز هستند.

مول های هیداتیفورم جفت هایی نارس با ادم بسیار هستند (Benirschke, ۲۰۱۲). این دسته شامل مول هیداتیفورم کامل و مول هیداتیفورم ناقص که هر دو خوش خیم هستند، و مول تهاجمی که بدخیم است، می شود. مول تهاجمی به دلیل نفوذ قابل توجهش به درون میومتر (که سبب تخریب میومتر می شود) و همچنین توانایی آن در متاستاز، بدخیم تلقی می شود.

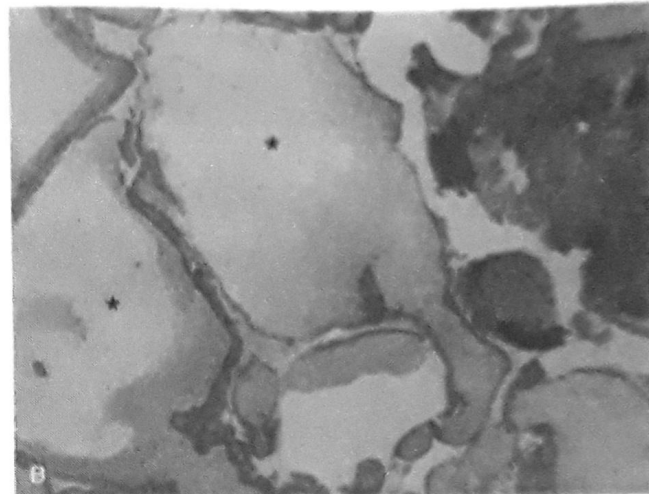
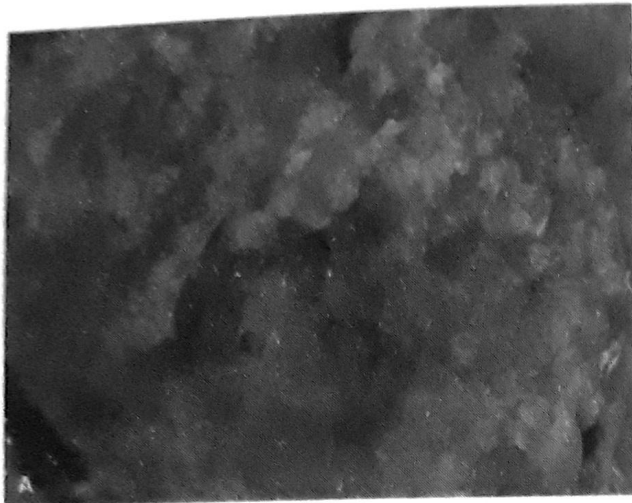
نئوپلاسم های تروفوبلاستیک غیرمولی شامل کوریوکارسینوم، تومور تروفوبلاستیک محل جفت^۱، و تومور تروفوبلاستیک اپی تلیوئیدی می شوند. این سه نوع از روی نوع تروفوبلاستی که دارند از یکدیگر تشخیص داده می شوند.

برای انواع بدخیم بیماری تروفوبلاستیک بارداری، از اصطلاح نئوپلاسم تروفوبلاستیک بارداری (GTN) استفاده می شود. این دسته شامل مول تهاجمی، کوریوکارسینوم، تومور تروفوبلاستیک محل جفت، و تومور تروفوبلاستیک اپی تلیوئیدی می شود. دیگر اصطلاحاتی که برای GTN استفاده می شوند، عبارت اند از: بیماری بدخیم تروفوبلاستیک بارداری، و بیماری مقاوم تروفوبلاستیک بارداری. این

... اندام های انتهایی پرزهای کوریونی به وزیکول های شفاف با محتویات شفاف، و اسکوز و چسبده تبدیل شده اند. اندازه این اندامک ها نسبت به اجسام Minutes چند میلی متر متفاوت است، از نظر قطری نسبت به ساختمان های کیستیک به اندازه یک فندق می باشد و از نظر ساقه های پرزی مثل خوشه آویزان هستند که با پایک های نازکی به سطح کوریون مانند خوشه انگور متصل شده اند.

J. Whitridge Williams (1903)

بیماری تروفوبلاستیک بارداری (GTD)، اصطلاحی است که شامل گروهی از تومورها است که مشخصه آنها تکثیر غیرطبیعی تروفوبلاست است. تروفوبلاست گنادوتروپین جفتی



تصویر ۱-۲۰. مول هیداتیفرم کامل. A. نمونه بزرگ با وزیکول‌هایی با اندازه متفاوت که جنبه تشخیصی دارند. B. فتومیکروگراف با بزرگنمایی پایین. ادم عمومی و تشکیل قنات (ستاره‌های سیاه) را درون پرزهای بدون رگ نشان می‌دهد. در سمت راست، هایپرپلازی تروفوبلاستیک بدون نظم با ستاره زرد نشان داده شده است.

۱-۲۰). این مول‌ها براساس میزان تغییرات بافتی، تفاوت‌های کاربوتیپی و فقدان یا وجود اجزای رویانی به دو گروه کامل (complete) و ناقص (partial) طبقه‌بندی می‌شوند. این دو نوع از مول نیز از لحاظ خطر ایجاد هم‌آسیبی‌های طبی^۱ و GTN پس از تخلیه با یکدیگر متفاوت‌اند. از میان این دو، GTN در پی مول هیداتیفرم کامل شایع‌تر است.

مول هیداتیفرم کامل، پرزهای کوریونی غیر طبیعی دارد که با چشم غیر مسلح به صورت توده‌ای با وزیکول‌های شفاف دیده می‌شوند. اندازه وزیکول‌ها، متفاوت است و اغلب به صورت خوشه‌هایی از پایک‌های نازک آویزان می‌شوند. برعکس، در بارداری مولی ناقص، تغییرات هیداتیفرم کانونی بوده و شدت کمتری دارند؛ همچنین مول ناقص دربردارنده برخی بافت‌های جنینی است. گرچه هر دو نوع مول حفره رحمی را پر می‌کنند، ظهور آنها به صورت بارداری لوله‌ای یا دیگر اشکال بارداری نابجا نادر است (Sebire, ۲۰۰۵; Hassadia, ۲۰۱۲).

■ اپیدمیولوژی و عوامل خطر ساز

برخی از نژادها زمینه بیشتری برای مول هیداتیفرم دارند که سبب

1. Medical comorbidity

بدخیمی‌ها هفته‌ها یا سال‌ها بعد از هر نوع بارداری به وجود می‌آیند، اما پس از مول هیداتیفرم شایع‌تر هستند.

هر یک از انواع تومورهای GTN، از لحاظ بافت‌شناسی متمایزند و از نظر تمایل به تهاجم و متاستاز با یکدیگر تفاوت دارند. با این حال، تأیید تشخیص با بررسی بافت‌شناسی معمولاً مقدور نیست. به جای آن، برای تشخیص و درمان بدخیمی از اندازه‌گیری سطوح hCG سرم در کنار یافته‌های بالینی (به جای گرفتن نمونه بافت) استفاده می‌شود. از این رو معمولاً GTN را به صورت گروهی از اختلالات تشخیص داده و درمان می‌کنند.

در گذشته، نرخ مرگ‌ومیر این تومورهای متاستازدهنده بسیار بالا بوده است. با این حال، امروزه با شیمی‌درمانی بیشتر تومورها بسیار قابل درمان‌اند. مراحل اولیه GTN معمولاً با شیمی‌درمانی تک دارویی درمان می‌شوند؛ در حالیکه مراحل پیشرفته بیماری معمولاً به شیمی‌درمانی ترکیبی پاسخ می‌دهند (Ngan, ۲۰۱۵).

مول هیداتیفرم

یافته‌های کلاسیک در بررسی بافت‌شناسی بارداری مولی، شامل نکثیر تروفوبلاستی و ادم در استرومای پرزی می‌شود (تصویر

در زنان بیش از ۴۰ سال تقریباً ۱۰ برابر است (Altman, ۲۰۰۸). Seibire, ۲۰۰۲a). در زنانی که سابقه مول کامل دارند، خطر ایجاد یک مول دیگر ۰/۹ درصد است. در صورت سابقه مول ناقص، این خطر ۰/۳ درصد خواهد بود. پس از دو بارداری مولی، خطر بارداری مولی سوم ۹۰ درصد است (Eagles, ۲۰۱۵).

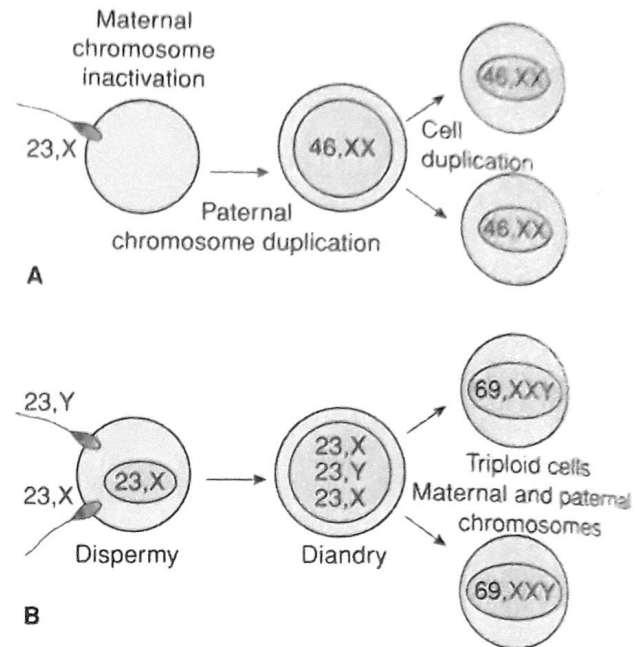
■ روند بیماریزایی

بارداری‌های مولی را می‌توان حاصل لقاح‌هایی که از لحاظ کروموزومی غیر طبیعی هستند دانست (تصویر ۲-۲۰). ترکیب کروموزومی در مول کامل عموماً دیپلوئید است (جدول ۲۰-۱). ترکیب کروموزومی معمولاً، به صورت ۴۶,XX است و هر دو کروموزوم منشأ پدری دارند این پدیده را آندروژنز (androgenesis) می‌نامند. کروموزوم‌های تخمک وجود ندارند و یا غیر فعال هستند. تخمک توسط یک اسپرم هاپلوئید بارور می‌شود؛ اسپرم پس از انجام میوز، کروموزوم‌های خود را دو برابر می‌سازد. گهگاه، ممکن است الگوی کروموزومی به صورت ۴۶,XY یا ۴۶,XX باشد که این امر ناشی از لقاح دو اسپرمی (*dispermic fertilization or dispermy*) است (Lawler, ۱۹۹۱؛ Lipata, ۲۰۱۰).

مول‌های ناقص معمولاً کاریوتیپ تریپلوئید به صورت ۶۹,XXX یا ۶۹,XXY یا به صورت خیلی نادرتر ۶۹,XXY دارند. هر یک از این الگوها دارای یک مجموعه کروموزومی هاپلوئید مادری و دو مجموعه کروموزومی هاپلوئید پدری هستند که حاصل لقاح دو اسپرمی است (تصویر ۲B-۲۰ را ببینید). با شیوع کمتر، یک تخم هاپلوئید مشابه ممکن است توسط یک اسپرم دیپلوئید ۴۶,XY بارور شود. این زیگوت‌های تریپلوئید برخی مراحل نمو رویانی را طی می‌کنند، با این حال، این وضعیت‌ها در نهایت یک وضعیت جنینی کشنده هستند (۲۰۱۱، Lakovschek؛ Joergense). جنین‌هایی که تا مرحله پیشرفته‌تر بارداری زنده می‌مانند، به محدودیت شدید رشد، ناهنجاری‌های مادرزادی چندگانه یا هر دو مبتلا هستند.

بارداری دوقلویی

به ندرت، در برخی از بارداری‌های دوقلویی یک جنین که از لحاظ



تصویر ۲-۲۰. روند معمول آسیب‌زایی در مول‌های کامل و ناقص. A. اگر یک اسپرم هاپلوئید ۲۳,X به درون یک سلول تخم هاپلوئید ۲۳,X که ژن‌هایش «غیر فعال» شده‌اند نفوذ کند، یک مول کامل ۴۶,XX به وجود می‌آید. سپس کروموزوم‌های پدری دو برابر شده و یک مجموعه ۴۶ کروموزومی که فقط منشأ پدری دارند را به وجود می‌آورند. B. مول ناقص زمانی به وجود می‌آید که دو اسپرم (خواه ۲۳,X یا ۲۳,Y هر دو یک سلول تخم ۲۳,X را که ژن‌هایش غیر فعال نشده‌اند را بارور کنند (لقاح دو اسپرمی). تخم لقاح یافته‌ای که حاصل می‌شود، تریپلوئید بوده و دو مجموعه کروموزومی از پدر را خواهد داشت (diandry).

افزایش شیوع آن در آسیایی‌ها، اسپانیایی‌تبارها، و بومیان آمریکا شده است (Drake, ۲۰۰۶؛ Lee, ۲۰۱۱؛ Smith, ۲۰۰۶). در ایالات متحده و اروپا میزان بروز مول هیداتیفرم نسبتاً ثابت بوده و تقریباً در ۱ تا ۲ مورد از هر ۱۰۰۰ مورد بارداری روی می‌دهد (Lee, ۲۰۱۱؛ Eysbouts, ۲۰۱۶).

قوی‌ترین عوامل خطر ساز سن و سابقه ایجاد مول هیداتیفرم در بارداری‌های قبلی است. زنانی که در دو سوی طیف سنی باروری قرار دارند، در معرض خطر بیشتری هستند. به طور خاص، این خطر در نوجوانان و زنان ۳۶ تا ۴۰ ساله دو برابر، اما

جدول ۲۰-۱. خصوصیات مول هیدانیفورم کامل و ناقص.		
ویژگی	مول ناقص	مول کامل
کاریوتیپ ^a	معمولاً ۶۹،XXX یا ۶۹،XXY	۴۶،XX
تظاهر بالینی		
تشخیص اولیه	سقط فراموش شده	بارداری مولی
اندازه رحم	کوچک برای سن بارداری	بزرگتر از سن بارداری
کیست‌های نکا - لوتینی	نادر	۲۵-۳۰٪ موارد
سطوح اولیه hCG	کمتر از ۱۰۰۰۰۰ mIU/mL	بیشتر از ۱۰۰۰۰۰ mIU/mL
عوارض طبی ^b	نادر	نادر
میزان GTN‌های بعدی	۱ تا ۵٪ از موارد	۱۵ تا ۲۰٪ از موارد
پاتولوژی		
رویانی - جنینی	اغلب وجود دارد	وجود ندارد
آمنیون، گلبول‌های قرمز جنینی	اغلب وجود دارد	وجود ندارد
ادم پرزی	موضعی	منتشر
تکثیر تروفوبلاستی	موضعی، خفیف تا متوسط	خفیف تا شدید
آتیبی تروفوبلاست	خفیف	قابل توجه
رنگ پذیری با رنگ ایمونولوژیک p57KIP2 مثبت		منفی
a. کاریوتیپ‌های معمول		
b. این موارد شامل کم خونی، هیپر تیروئیدی، استفراغ شدید بارداری، پره‌اکلامپسی و عفونت است.		
GTN = نوبلازی تروفوبلاستیک بارداری؛ hCG = گنادوتروپین جفتی انسانی.		

حدود ۶۰ درصد از آنها وضع حمل پره‌ترم داشته و تنها ۴۰ درصد وضع حمل ترم داشتند. نگرانی دیگر در زنانی که به بارداری ادامه می‌دهند، خطر احتمالی جهت به وجود آمدن GTN متعاقب است. اما، یافته‌های بیشتر نشان داد که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین زنانی که بارداری را خاتمه می‌دهند و یا ادامه می‌دهند وجود ندارد (Sebire، ۲۰۰۲؛ Massardier، ۲۰۰۹). مراقبت‌های پس از وضع حمل برای هرگونه بارداری مولی انجام می‌شود.

■ یافته‌های بالینی

ظرف دهه‌های گذشته، به دلیل اقدام زودتر زنان برای دریافت مراقبت‌های پره‌ناتال و همچنین شیوع گسترده سونوگرافی تظاهرات بالینی بارداری‌های مولی به نحو قابل توجهی تغییر نموده است. عموماً فرد مبتلا، پیش از تشخیص ۱ تا ۲ ماه دچار آمنوره می‌گردد. مثلاً، در ۱۹۴ خانم مبتلا به مول کامل تخلیه در میانگین سن بارداری ۹ هفته و در ۱۷۲ بیمار مبتلا به مول

کروموزومی طبیعی است و یک مول کامل دیپلوئید در کنار هم هستند. مهم است که این گونه موارد، از بارداری مولی ناقص تک‌قلو و جنین غیر طبیعی همراه آن افتراق داده شوند. از آمیو سنتزی که برای تعیین کاریوتیپ جنین انجام می‌شود، برای تأیید تشخیص استفاده می‌شود.

این گونه بارداری‌های دوقلویی تعدادی عوارض حاملگی منحصر به فرد دارند؛ و بسیاری از زنان در صورت تشخیص زودهنگام، ممکن است ختم بارداری را انتخاب کنند. در مواردی که بارداری ادامه داده می‌شود، بقای جنین سالم بسته به عوارضی که معمولاً ناشی از اجزای مولی هستند، متفاوت خواهد بود. مهم‌ترین نگرانی‌ها، پره‌اکلامپسی یا خونریزی هستند که غالباً وضع حمل پره‌ترم را اجباری می‌کنند. Wee و Jauniaux (۲۰۰۵) نتایج بارداری ۱۷۴ زن را بررسی کردند؛ از میان این زنان، ۸۲ تن به بارداری خود خاتمه دادند و در میان ۹۲ بارداری باقی مانده، جنین‌ها در ۴۲ درصد موارد، یا به صورت خود به خود سقط شدند یا مرگ پره‌ناتال داشتند؛ در

گسترده‌ای وجود داشته باشد.

به دلیل اثر شبه تیروتروپینی hCG، اغلب سطح تیروکسین آزاد سرم (T₄) افزایش یافته و سطح TSH کاهش می‌یابد. با این حال، بروز تیروتوکسیکوز بالینی آشکار نادر است و طبق تجربه ما، خونریزی و سپسیس ناشی از محصولات عفونی می‌توانند علائم آن را تقلید کنند. علاوه بر این، سطح T₄ آزاد سرم سریعاً پس از تخلیه رحم به حد طبیعی باز می‌گردد. علی‌رغم آنچه گفته شد، یک مورد توفان تیروئیدی^۱ گزارش شده است (Kofinas، ۲۰۱۵).

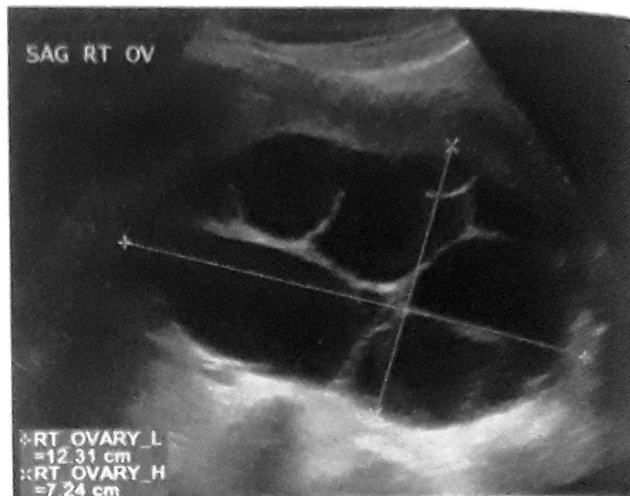
پره‌اکلامپسی شدید و اکلامپسی در بارداری‌های مولی پیشرفته نسبتاً شایع هستند. با این حال، این پدیده‌ها امروزه به دلیل تشخیص و تخلیه زود هنگام نادر شده‌اند. همان‌طور که پیش از این شرح داده شد، مواردی که یک جنین طبیعی در کنار یک مول کامل وجود دارد از این قاعده مستثنی است. در مواردی که بارداری دوقلو خاتمه داده نمی‌شود، غالباً پره‌اکلامپسی شدید وضع حمل پره‌ترم را ضروری می‌کند.

■ تشخیص

اندازه‌گیری β -hCG سرم

بیشتر زنان در آغاز خونریزی‌های نامنظم را تجربه می‌کنند که تقریباً همیشه، آزمون‌های بارداری و سونوگرافی را ایجاب می‌نماید. برخی از زنان با دفع خود به خودی بافت مولی مراجعه می‌کنند.

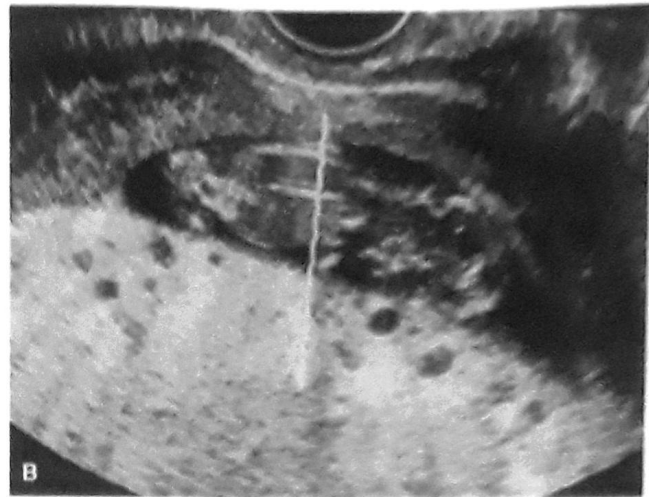
در بارداری‌های مولی سطح β -hCG معمولاً از آنچه با توجه به سن بارداری انتظار می‌رود بالاتر است. در مول‌های پیشرفته‌تر مقادیر میلیونی غیر معمول نیست. اساساً این مقادیر بالا منجر به نتیجه منفی کاذب در تست ادراری بارداری می‌شوند؛ دلیل این امر اشباع بیش از حد آزمایش با هورمون β -hCG است که «اثر hook» نامیده می‌شود. مقادیر بیش از حد هورمون β -hCG آنتی‌بادی ارزیابی کننده هدف را بیش از حد اشباع کرده و سطح کاذب پائین ایجاد می‌کند (۲۰۱۶، Cormans). در این موارد تعیین سطح β -hCG سرم با یا بدون رقیق کردن نمونه مسئله را روشن خواهد کرد. در مول ناقص نیز ممکن است سطح β -hCG به‌طور چشمگیری افزایش یابد، اما معمولاً غلظت‌ها در محدوده‌ای که با توجه به سن بارداری



تصویر ۳-۲۰. تصویر سونوگرافی تخمدان دارای کیست‌های تکالوتینی در زن دارای مول هیداتیفرم.

ناقص در ۱۲ هفته انجام شد (Sun، ۲۰۱۵b). در نتیجه بیشتر بارداری‌های مولی پیش از آنکه بزرگ شده و ایجاد عارضه نمایند، تشخیص داده می‌شوند (Kerkmeijer، ۲۰۰۹؛ Mangil، ۲۰۰۸).

با پیشرفت بارداری، عموماً مول‌های کامل نسبت به مول‌های ناقص علائم برجسته‌تری نشان می‌دهند (Niemann، ۲۰۰۷). بارداری‌های مولی درمان نشده تقریباً همیشه موجب خونریزی رحمی می‌شوند که از لکه‌بینی تا خونریزی شدید متغیر است. خونریزی ممکن است درست قبل از سقط شروع شود و یا به طور شایع‌تر، به طور متناوب برای هفته‌ها تا ماه‌ها ادامه یابد. در مول‌های پیشرفته‌تر با خونریزی رحمی نهفته و قابل توجه، بیمار دچار آنمی متوسط ناشی از فقر آهن می‌شود. در بسیاری از زنان، رشد رحم از حد مورد انتظار سریع‌تر است. رحم بزرگ و دارای قوام نرم است، تهوع و استفراغ ممکن است قابل توجه باشد. در تخمدان کیست‌های تکالوتینی متعدد دیده می‌شود (تصویر ۳-۲۰). این کیست‌ها در مول کامل شایع‌تر هستند و احتمالاً نتیجه تحریک بیش از حد اجزای لوتینی توسط مقادیر بالای hCG هستند. از آنجا که کیست‌های تکالوتینی پس از خارج کردن محتویات بارداری تحلیل می‌روند، درمان انتظاری ارجح است. گهگاه ممکن است یک کیست بزرگ‌تر دچار پیچ‌خوردگی، انفارکتوس و خونریزی شود. با این حال، تخمدان‌ها خارج نمی‌شوند مگر اینکه پس از رفع پیچ‌خوردگی کیست همچنان انفارکتوس



تصویر ۴-۲۰. سونوگرام مول‌های هیداتیفرم. A. نمای ساریتال از رحمی با مول هیداتیفرم کامل. مشخصه «طوفان برف» ناشی از یک توده رحمی اکوزن است که تعداد زیادی فضای کیستی فاقد اکو دارد. نبود جنین و کیسه آمنیوتیک قابل توجه است. B. در این تصویر که یک مول هیداتیفرم ناقص را نشان می‌دهد، جنین در بالای یک جفت مولتی کیستیک دیده می‌شود.

مورد انتظار است قرار می‌گیرند.

سونوگرافی

گرچه سونوگرافی روش اصلی تشخیص بیماری تروفوبلاستیک است، همه موارد در ابتدا تأیید نمی‌شوند. برای توصیف این نما معمولاً از اصطلاح «طوفان برف» استفاده می‌شود. نمای سونوگرافیک مخصوص مول کامل شامل یک توده رحمی اکوزن است که دارای تعداد زیادی فضای کیستیک فاقد اکو است، اما در آن جنین یا کیسه آمنیون مشاهده نمی‌شود (تصویر ۴-۲۰). ویژگی سونوگرافیک مول ناقص شامل یک جفت ضخیم دارای کیست‌های متعدد همراه با جنین یا لاق‌ل بافت جنینی است. با این حال در اوایل بارداری، سونوگرافی تنها در نیمی از موارد مول هیداتیفرم، نمای مشخص فوق را نشان خواهد داد. در بزرگترین سری بیش از ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به بارداری مول، حساسیت و ویژگی گزارش شده در سونوگرافی به ترتیب ۴۴ و ۴۷ درصد بود (Fowler, ۲۰۰۶). شایع‌ترین تشخیص اشتباه، سقط ناکامل یا فراموش شده است. گهگاه ممکن است بارداری مولی با بارداری چندقلویی یا لیومیوم رحمی دارای دژنراسیون کیستیک اشتباه شود.

بیماری‌زایی

پس از بارداری مولی نظارت جهت شناسایی نئوپلازی‌های

متعاقب بسیار مهم است. بنابراین، مول‌ها باید از لحاظ بافت‌شناسی از دیگر موارد شکست بارداری که موجب تحلیل هیدروپیک جفت می‌شوند افتراق داده شوند؛ این موارد می‌توانند تغییرات پرزی که در بارداری مولی رخ می‌دهد را تقلید کنند. برخی از ویژگی‌های بافتی متمایز کننده مول در جدول ۱-۲۰ نشان داده شده‌اند.

ممکن است تغییرات کلاسیک مولی پیش از هفته ۱۰ بارداری دیده نشوند، زیرا پرزها هنوز بزرگ نشده‌اند و استرومای مولی ممکن است هنوز ادماتو و بدون رگ نشده باشد. ارزیابی بافتی با رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی برای بیان p57 و نیز ژنوتیپ مولکولی تقویت می‌شود (Banet, ۲۰۱۴).

به دلیل اینکه ژن بیان کننده $p57^{KIP2}$ (پروتئین هسته‌ای است) تحت تأثیر نقش‌پذیری پدری قرار می‌گیرد، تنها ژن‌هایی که از طرف مادر هستند بیان می‌شوند. از آنجا که مول‌های کامل فقط دارای ماده ژنتیک پدری است، قادر به بیان این ژن نبوده، و $p57^{KIP2}$ را تولید نمی‌کنند؛ و بنابراین این رنگ ایمونولوژیک را به خود نمی‌گیرند (Merchant, ۲۰۰۵). بر عکس، این پروتئین هسته‌ای در جفت طبیعی، در سقط‌های خودبخودی همراه با دژنراسیون هیدروپیک و در مول ناقص هیداتیفرم به شدت بیان می‌شود (Castrillon, ۲۰۰۱). بر این اساس، رنگ آمیزی $p57^{KIP2}$ روشی مؤثر برای تشخیص مول کامل از سایر موارد است. برای تشخیص مول ناقص از جنین

جدول ۲-۲۰. برخی ملاحظات جهت مدیریت مول هیداتفرم

پیش از عمل

آزمایشگاهی

هموگرام، سطح سرمی β -hCG، کراتینین، الکترولیت‌ها و آمینوترانسفراز کبدی

سطح TSH، T4 آزاد

گروه خون و Rh، غربالگری و کراس مچ

رادیوگرافی قفسه سینه

در نظر گرفتن متسع‌کننده‌های هیگروسکوپی

حین عمل

کاتتر(های) داخل وریدی با قطر زیاد

بی‌حسی موضعی یا عمومی

اکی‌توسین (پیتوسین): ۲۰ واحد در ۱۰۰۰ ml رینگلاکتات جهت تزریق ممتد

در صورت لزوم ممکن است یک یا تعداد بیشتری از عوامل یوتروتنیک اضافه شود:

متیل‌ارگونوین (مترژین): $0.2 \text{ mg} = 1 \text{ mL}$ = یک آمپول عضلانی هر دو ساعت بر حسب شرایط

کربوپروست ترومتامین ($\text{PGF}_{2\alpha}$) (Hemabate): $250 \mu\text{g} = 1 \text{ mL}$ = ۱ آمپول عضلانی هر ۱۵ تا ۹۰ دقیقه بر حسب شرایط

میزوپروستول (PGE_1) (سایتوتک): قرص‌های ۲۰۰ mg جهت تجویز رکتال، ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ mg یک دفعه

کانولای Karman (شماره ۱۰ یا ۱۴)

در نظر گرفتن دستگاه سونوگرافی

پس از عمل

ایمونوگلوبولین ضد D (روگام) در صورتی که بیمار از نظر آنتی ژن D Rh منفی باشد

شروع روش‌های جلوگیری از بارداری مؤثر^a

بررسی گزارش پاتولوژی

سطوح hCG سرم: طی ۴۸ ساعت پس از تخلیه، سپس به صورت هفتگی تا زمانی که قابل تشخیص نباشد، سپس تا ۶ ماه به صورت ماهانه

(a) استفاده از وسایل داخل رحمی در طول دوره مراقبت مناسب نیست.

hCG = گنادوتروپین جفتی انسان؛ PG = پروستاگلاندین؛ T4 = تیروکسین؛ TSH = هورمون محرک تیروئید

بارداری مولی نادر شده است. هدف از ارزیابی‌های پیش از جراحی، شناسایی عوارض احتمالی شناخته شده مانند پره‌اکلامپسی، هیپرتیروئیدی، آنمی، کاهش الکترولیت‌های ناشی از استفراغ شدید و بیماری متاستاز دهنده است (جدول ۲-۳) (Lurain, ۲۰۱۰). اکثر صاحب‌نظران رادیوگرافی قفسه سینه را توصیه می‌کنند درحالی که تصویربرداری به روش مقطع‌نگاری رایانه‌ای (CT) و تشدید مغناطیسی (MR) تا زمانی که رادیوگرافی نشان دهنده ضایعات ریوی نباشد یا شواهدی دال بر بیماری خارج رحمی در دست نباشد، به صورت روتین انجام نمی‌شود.

هیدروپیک غیرمولی که هر دو p57 را بیان می‌کنند، ژنوتیپ مولکولی استفاده می‌شود. ژنوتیپ مولکولی منبع والد آلل‌ها را مشخص می‌کند. بنابراین، می‌تواند بین ژنوم‌های دیپلوئید diandric (مول کامل)، ژنوم یکنواخت تریپلوئید diandric (مول ناقص) یا دیپلوئیدی دووالدی (سقط غیر مولی) افتراق دهد.

درمان

به دلیل تشخیص سریع، تخلیه به موقع و نظارت‌های دقیق پس از تخلیه جهت GTN، نرخ مرگ و میر مادر ناشی از

خاتمه دادن به بارداری مولی

صرف نظر از اندازه رحم، معمولاً درمان انتخابی تخلیه مکشی است. اگر اتساع سرویکس اندک باشد، توصیه می‌شود پیش از جراحی، به کمک یک متسع کننده اسموتیک سرویکس متسع شود. خونریزی حین عمل در بارداری‌های مولی در مقایسه با محصولات رحمی غیر مولی هم‌اندازه شدیدتر است. بنابراین در مول‌های بزرگ، در دسترس بودن بانک خون، بیهوشی کافی، و دسترسی وریدی مناسب ضروری است. سرویکس به صورت مکانیکی متسع می‌شود تا بتوان یک کورت مکشی با قطر ۱۰ تا ۱۴mm را وارد آن کرد. با شروع تخلیه، جهت محدود کردن خونریزی اکسی‌توسین تزریق می‌شود. برای اطمینان از تخلیه کامل حفره رحم، استفاده از سونوگرافی حین عمل توصیه می‌شود. بعد از منقبض شدن میومتر، به کمک یک کورت Sims تیز با حلقه بزرگ، کورتاژ کامل اما ملایم انجام می‌شود. در صورتی که علی‌رغم تخلیه رحم و تزریق اکسی‌توسین خونریزی متوقف نشود، از سایر عوامل یوتروپونیک نشان داده شده در جدول ۲-۲۰ استفاده می‌شود. در موارد نادر، ممکن است آمبولیزاسیون شریان‌های لگن یا هیستریکتومی ضروری باشد (Tse, ۲۰۰۷). خونریزی شدید و روش‌های جراحی که ممکن است برای درمان آن مفید باشند در فصل ۴۱ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

در زمان تخلیه مول، درجاتی از انتقال بافت تروفوبلاستیک به درون سیستم وریدی لگن اجتناب ناپذیر است (Hankins, ۱۹۸۷). در مول‌های بزرگ، ممکن است مقدار بافتی که به وریدها وارد می‌شود برای ایجاد نارسایی تنفسی بالینی، ادم ریوی، یا حتی آمبولی کافی باشد. در مول‌های بسیار بزرگی که ما در گذشته با آن برخورد داشتیم، این علائم و تظاهرات آنها در رادیوگرافی قفسه سینه بدون هیچ درمان اختصاصی به سرعت ناپدید شدند. با این حال، مرگ و میر نیز در این موارد گزارش شده است (Delmis, ۲۰۰۰). به دلیل انتقال به سیستم وریدی، نگرانی‌های درخصوص رسیدن بافت تروفوبلاستیک به پارانشیم ریه و ایجاد بیماری پایدار یا بدخیمی آشکار وجود دارد. خوشبختانه، شواهد دال بر مهم بودن این مشکل وجود ندارد.

از آنجا که بافت‌های جنینی در مول ناقص ممکن است گلبول قرمز دارای آنتی‌ژن D نیز با خود داشته باشند، پس از کورتاژ به زنانی که از نظر Rh، D - منفی هستند ایمونوگلوبولین

ضد D (روگام) تزریق می‌شود (فصل ۱۵). از آنجا که ممکن است تشخیص قطعی کامل یا ناقص بودن مول، تا زمان ارزیابی بافتی محصولات خارج شده ممکن نباشد، در مواردی که شک به مول کامل وجود دارد نیز روگام تزریق می‌شود.

شیمی‌درمانی پروفیلاکتیک در درمان زنان مبتلا به مول هیداتیفرم، پیش‌آگهی درازمدت را بهبود نمی‌بخشد. علاوه بر این، ممکن است سمیت شیمی‌درمانی (و احتمال مرگ) قابل توجه باشد؛ بنابراین این روش به صورت روتین توصیه نمی‌شود (Wang, ۲۰۱۷؛ Gueye, ۲۰۱۴).

در برخی موارد خاص می‌توان به روش‌های دیگری غیر از کورتاژ مکشی نیز فکر کرد. در زنان دارای مول کامل که سن باروری را گذرانده‌اند ممکن است هیستریکتومی با حفظ تخمدان‌ها ارجح باشد. ۳۰ تا ۵۰ درصد از زنان ۴۰ تا ۴۹ ساله متعاقباً دچار GTN خواهند شد و هیستریکتومی به وضوح این احتمال را کاهش خواهد داد (۲۰۱۲، ۲۰۱۰، Elias؛ ۱۹۸۴، Bandy). کیست‌های تک-لوتئینی که که در زمان هیستریکتومی مشاهده می‌شوند، نیازی به خارج کردن ندارند؛ این کیست‌ها به صورت خود به خود بعد از ختم بارداری مولی تحلیل می‌روند. در ایالات متحده به ندرت از القای زایمان یا هیستروتومی برای تخلیه مول استفاده می‌شود. هر دو روش فوق، خطر خونریزی را افزایش داده و از نظر تئوری ممکن است سبب افزایش بروز بیماری‌های تروفوبلاستی پایدار شوند (ACOG, ۲۰۱۶؛ Tidy, ۲۰۰۰).

پیگیری‌های پس از تخلیه

پیگیری مداوم بیوشیمیایی جهت شناسایی نئوپلازی‌های بارداری پایدار، در زنانی که بارداری مولی آنها تخلیه شده است، ضروری است.

پیگیری بیوشیمیایی از طریق اندازه‌گیری سطح β -hCG به منظور شناسایی تکثیر تروفوبلاستیک پایدار یا مجدد انجام می‌شود. hCG مثل گلیکوپروتئین ناهمگونی ساختمانی نشان می‌دهد و ایزوفرم‌های متفاوتی دارد. بنابراین برای پایش، آزمایش hCG که بتواند تمام اشکال hCG را تشخیص دهد باید مورد استفاده قرار گیرد (Ngan, ۲۰۱۵؛ Harvey, ۲۰۱۰). اینها از مواردی است که برای آزمایشات معمول بارداری به کار می‌روند (de Medeiros, ۲۰۰۹). سطح اولیه β -hCG طی ۴۸ ساعت پس از تخلیه اندازه‌گیری شده و به عنوان سطح پایه در

(Wolfberg, ۲۰۰۵).

نئوپلازی‌های تروفوبلاستی بارداری

این گروه شامل موارد ذیل هستند: مول مهاجم، کوریوکارسینوما، تومور تروفوبلاستی محل جفت، و تومور تروفوبلاستی اپی‌تلوئید. این تومورها تقریباً همیشه همراه یا پس از یکی از اشکال بارداری شناخته شده روی می‌دهند. نیمی از نئوپلازی‌ها پس از مول هیداتیدفرم، یک چهارم پس از سقط یا بارداری لوله‌ای، و یک چهارم باقی مانده پس از بارداری پره‌ترم یا ترم به وجود می‌آیند (Goldstein, ۲۰۱۲). گرچه این ۴ نوع تومور از لحاظ بافت‌شناسی متفاوت هستند، اما به دلیل اینکه معمولاً بافت جهت بررسی پاتولوژیک در دسترس نیست، تشخیص تنها به وسیله افزایش پایدار سطح β -hCG ممکن است. معیارهای تشخیص مواردی از نئوپلازی تروفوبلاستی بارداری، که پس از مول ایجاد می‌شوند در جدول ۳-۲۰ نشان داده شده‌اند.

■ یافته‌های بالینی

مشخصات بالینی این تومورهای جفتی، تهاجم شدید آنها به درون میومتر و تمایل آنها به متاستاز است. شایع‌ترین یافته در نئوپلاسم‌های تروفوبلاستی بارداری، خونریزی نامنظم همراه با بازگشت نسبی رحم به وضعیت اولیه است. خونریزی ممکن است مداوم یا متناوب باشد و یا به‌طور ناگهانی و گاهی شدید مشاهده شود. سوراخ شدن میومتر در اثر رشد تروفوبلاستیک مهاجم، ممکن است موجب خونریزی داخل صفاقی شود. در برخی موارد، زن مبتلا با یک ضایعه متاستاتیک در دستگاه تناسلی تحتانی مراجعه می‌کند. در حالیکه در سایر موارد تومور رحمی ناپدید شده و تنها متاستازهای دوردست باقی مانده‌اند.

■ تشخیص، مرحله‌بندی، و نمره‌دهی جهت تعیین پیش‌آگهی

آگاهی از احتمال نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری، مهمترین عامل در تشخیص آن است. خونریزی‌هایی که پس از هر نوع بارداری به صورت غیر طبیعی ادامه می‌یابند، باید اندازه‌گیری بی‌درنگ β -hCG سرم و انجام کورتاژ تشخیصی را در پی داشته

نظر گرفته می‌شود. تا زمانی که به مرور سطح غیر قابل تشخیص شود، هر ۱ یا ۲ هفته یک بار سطح β -hCG اندازه‌گیری شده و با مقدار پایه مقایسه می‌شود.

میانۀ زمانی که طول می‌کشد تا سطح β -hCG غیرقابل تشخیص شود، در مول‌های ناقص ۷ هفته و برای مول‌های کامل ۹ هفته است. زمانی که سطح β -hCG غیرقابل شناسایی شد، این موضوع با اندازه‌گیری سطح این هورمون به صورت ماهانه به مدت ۶ ماه دیگر تأیید می‌شود (Sebire, ۲۰۰۷; Lurain, ۲۰۱۰). همزمان یک روش جلوگیری مطمئن باید انجام شود تا از بالا نبودن سطوح β -hCG ناشی از بارداری جدید مطمئن باشیم. بیشتر متخصصان روش‌های هورمونی ترکیبی، مدورکسی پروژسترون استات تزریقی یا ایمپلانت‌های پروژستینی را توصیه می‌کنند (Dantas, ۲۰۱۷). این دو روش آخر در صورتی که تبعیت بیمار از دستورات پزشک کافی نیست، مفید است. تا زمانی که سطح β -hCG غیرقابل تشخیص شود، نمی‌توان از وسیله داخل رحمی (IUD) استفاده کرد؛ زیرا در صورتی که یک مول تهاجمی وجود داشته باشد، خطر سوراخ شدن رحم وجود دارد. اگر خانمی در هنگام مراقبت باردار شود، میزان تولد زنده و احتمال ناهنجاری‌های مادرزادی با جمعیت عمومی برابر است گرچه این کار توصیه نمی‌شود (b, ۱۹۹۹a; Tuncer). بعد از این ۶ ماه، پایش قطع شده و اجازه بارداری داده می‌شود.

اساساً در طول مدتی که سطح β -hCG پایش می‌شود، افزایش یا ثابت ماندن سطح β -hCG ارزیابی جهت شناسایی نئوپلازی تروفوبلاستیک را ضروری می‌کند. اگر بیمار باردار نشده باشد، این سطوح نشان دهنده افزایش تکثیر تروفوبلاست است که به احتمال زیاد بدخیم است. تعدادی از عوامل، خطر ایجاد نئوپلازی تروفوبلاستیک پس از تخلیه مول افزایش می‌دهند. نکته بسیار مهم این است که احتمال بروز بدخیمی در مول کامل ۱۵ تا ۲۰ درصد است در حالی که پس از بارداری ناقص ۱ تا ۵ درصد است. نکته شگفت‌آور این است که تشخیص و تخلیه بسیار زودتر بارداری مولی، خطر نئوپلازی را کاهش نمی‌دهد (a, ۲۰۱۵; Schorge; Sun, ۲۰۰۰). دیگر عوامل خطر ساز عبارت‌اند از: سن بالا، سطح β -hCG بیش از ۱۰۰۰۰۰ mIU/mL، بزرگتر بودن اندازه رحم نسبت به سن بارداری، کیست تکا-لوتینی بزرگ‌تر از ۶cm و کاهش آهسته سطح β -hCG (Berkowitz, ۲۰۰۹; Kang, ۲۰۱۲).

■ طبقه‌بندی بافتی

بار دیگر تأکید می‌شود که نتوپلازی تروفوبلاستیک بارداری عموماً از روی سطوح همواره بالای β -hCG سرم و بدون تأیید توسط مطالعات بافتی تشخیص داده می‌شود. تعیین سطح بالینی حتی در صورت در دسترس بودن یافته‌های بافتی، بدون در نظر گرفتن این یافته‌ها انجام می‌شود. با این حال، گونه‌هایی وجود دارد که از لحاظ بافتی متمایز هستند؛ این گونه‌ها در ادامه شرح داده می‌شوند.

مول مهاجم

مول‌های مهاجم شایع‌ترین نتوپلاسم‌های تروفوبلاستیک هستند که به دنبال مول‌های هیdatiform ایجاد می‌شوند، و تقریباً همه مول‌های مهاجم از بستر مول کامل یا ناقص منشأ می‌گیرند. مول مهاجم که در گذشته کوریوآدنوم مخرب^۲ نامیده می‌شد، به وسیله تهاجم بافتی وسیع سلول‌های تروفوبلاستی و تمامی پرزها مشخص می‌شود. این ساختارها به عمق میومتر نفوذ کرده، و گاهی صفاق، پارامتر مجاور و یا گنبد واژن (Vaginal vault) را نیز درگیر می‌کنند. گرچه این مول‌ها به طور موضعی مهاجم هستند، ولی فاقد تمایل آشکار به متاستاز می‌باشند.

کوریوکارسینومای بارداری

کوریوکارسینومای بارداری شایع‌ترین نوع نتوپلاسم‌های تروفوبلاستیک هستند که به دنبال بارداری ترم یا سقط به وجود می‌آیند، و تنها یک سوم از آنها در پی بارداری مولی به وجود می‌آیند (Soper, ۲۰۰۶). کوریوکارسینوما از سلول‌هایی تشکیل شده است که بسیار شبیه مراحل اولیه سیتوتروفوبلاست و سنسی‌شیتوتروفوبلاست هستند اما هیچ پرزی ندارد. این تومور که رشد سریعی دارد، به میومتر و عروق خونی حمله کرده و موجب خونریزی و نکروز می‌شود. تومور میومتری ممکن است به سمت خارج رشد کرده و به شکل

جدول ۲۰۳. معیارهای تشخیص نتوپلازی‌های تروفوبلاستی

بارداری
۱. ثابت ماندن سطح سرمی hCG (±۱۰٪) در چهار اندازه‌گیری انجام شده در طی یک دوره سه هفته‌ای یا بیشتر (در روزهای ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱).
۲. افزایش hCG سرمی به میزان بیش از ۱۰٪ در طی سه اندازه‌گیری هفته‌ای یا بیشتر، در طی دوره‌ای ۲ هفته‌ای یا بیشتر (در روزهای ۱، ۷ و ۱۴).
۳. میزان hCG سرمی تا ۶ ماه یا بیشتر قابل ردیابی باشد.
۴. معیارهای بافت‌شناسی مربوط به کوریوکارسینوم

باشد. اندازه رحم تعیین شده و به منظور یافتن متاستازهای قسمت تحتانی، دستگاه تناسلی به دقت معاینه می‌شود؛ این متاستازها معمولاً به صورت توده‌های عروقی آبی‌رنگ دیده می‌شوند (Cagayan, ۲۰۱۰). تشخیص بافتی ضروری نیست، بنابراین نمونه‌گیری لازم نیست و ممکن است موجب خونریزی قابل توجه شود.

پس از تأیید تشخیص، علاوه بر تعیین سطح پایه β -hCG سرم و هموگرام، باید به دنبال یافتن بیماری موضعی و متاستاز از طریق آزمایش‌های ذیل بود: آزمایش بررسی عملکرد کبد و کلیه؛ سونوگرافی ترانس‌واژینال؛ و CT اسکن یا رادیوگرافی قفسه سینه؛ CT اسکن و MRI مغز، شکم و لگن. با شیوع کمتر از PET^۱ و اندازه‌گیری سطح β -hCG مایع مغزی نخاعی نیز برای شناسایی متاستاز استفاده می‌شود (Lurain, ۲۰۱۱). مرحله‌بندی بالینی نتوپلازی تروفوبلاستیک بارداری با استفاده از سیستم FIGO^۲ (۲۰۰۹) انجام می‌شود. این سیستم شکل اصلاح شده سیستم نمره‌دهی سازمان بهداشت جهانی (۱۹۸۳) است که در آن برای هر یک از گروه‌های نشان داده شده در جدول ۴-۲۰ یک عدد از ۰ تا ۴ داده می‌شود. زنانی که در سیستم WHO نمره ۰ تا ۶ دریافت کنند در گروه کم خطر و زنانی که نمره ۷ و بیشتر دریافت کنند در گروه پر خطر طبقه‌بندی می‌شوند.

1. Positron emission tomographic

2. International Federation of Gynecology and Obstetrics

3- Choriocarcinoma destruens

جدول ۴-۲۰. سیستم FIGO به منظور نمره دهی جهت تشخیص و مرحله بندی نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری

مرحله بندی آناتومیک				
مرحله I	بیماری محدود به رحم است			
مرحله II	GTN به بیرون از رحم گسترش یافته با این حال محدود به ساختارهای سیستم تناسلی است (آدنکس ها، واژن، لیگامان پهن)			
مرحله III	GTN با یا بدون درگیری شناخته شده مجرای تناسلی به ریه گسترش یافته است			
مرحله IV	متاستاز به مناطق دیگر			
شکل تصحیح شده سیستم نمره دهی WHO جهت تهیین پیش آگهی ^a				
نمرات ^b	۰	۱	۲	۴
سن (به سال)	$40 >$	$40 \leq$	-	-
سابقه بارداری	مول	سقط	ترم	-
فاصله بعد از بارداری مورد نظر (به ماه)	$4 >$	۴-۶	۷-۱۲	$12 <$
سطح β -hCG سرم پیش از درمان (mIU/mL)	$103 >$	۱۰۳-۱۰۴	۱۰۴-۱۰۵	$105 \leq$
اندازه بزرگترین تومور (شامل رحم)	$3 \text{ cm} >$	۳-۴ cm	$5 \text{ cm} \leq$	-
محل متاستاز		طحال، کبد	GI	کبد، مغز
تعداد متاستازها	-	۱-۴	۵-۸	$8 <$
تعداد داروهای شیمی درمانی که با شکست مواجه شده اند	-	-	۱	$2 \leq$
(a) تصحیح شده توسط FIGO				
(b) کم خطر = نمره WHO ۰ تا ۶؛ پرخطر = نمره WHO $7 \leq$				
β -hCG = گنادوتروپین جفتی انسانی بتا؛ GI = گوارشی؛ GTN = نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری.				

اندکی افزایش یابد، اما این تومورها انواع مختلفی از hCG را تولید می کنند؛ نسبت بالای β -hCG آزاد تأیید کننده تشخیص این تومور است. درمان ارجح تومور تروفوبلاستیک محل جفت از طریق هیستریکتومی است، زیرا این تومورها که تهاجم موضعی دارند معمولاً به شیمی درمانی مقاوم هستند (Baergen, ۲۰۰۶). برای انواع پر خطر مرحله ۱ و مراحل پیشرفته تر این تومور از شیمی درمانی چند دارویی کمکی نیز استفاده می شود (Schmid, ۲۰۰۹).

تومور تروفوبلاستی اپی تلوتید

این تومور نادر از تروفوبلاست بینابینی شبه کوریونی منشأ می گیرد. رحم محل اصلی درگیری است و خونریزی و سطوح

ندول های تیره و نامنظمی در سطح رحم پدیدار شود. متاستازها اغلب در مراحل اولیه روی می دهند و عمدتاً از راه خون ایجاد می شوند (تصویر ۵-۲۰). شایع ترین محل های متاستاز، ریه ها و واژن می باشند؛ فرج، کلیه ها، کبد، تخمدان ها، مغز و روده ها نیز ممکن است دچار متاستاز شوند. خونریزی می تواند این متاستازها را عارضه دار کند (Zhang, ۲۰۱۷; Wei, ۲۰۱۶; Fatema, ۲۰۱۶). کوریوکارسینوماها معمولاً همراه کیست های نکا-لوتینی تخمدانی هستند.

تومور تروفوبلاستیک محل جفت (PSST)

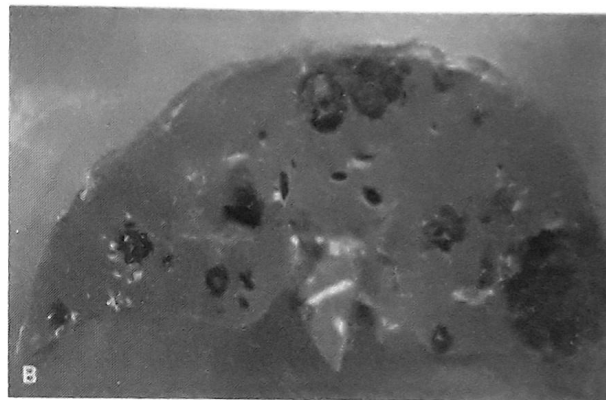
این تومور نادر از تروفوبلاست بینابینی واقع در محل جفتی منشأ می گیرد. در این تومورها ممکن است سطح β -hCG تنها

GTN حمایت می‌کند (Kohorn, ۲۰۱۴). پیش‌آگهی بحر در موارد نادر عالی است و بیماران حتی با وجود بیماری گسترش یافته به صورت معمول درمان می‌شوند. برخی از متخصصان در بعضی از موارد GTN به منظور جلوگیری از شیمی‌درمانی یا به حداقل رساندن آن، پس از تخلیه مول، تخلیه دوباره رحم را به عنوان یکی از گزینه‌های آغاز درمان در نظر می‌گیرند؛ هرچند این کار بحث برانگیز است (Pezeshki, ۲۰۰۴; van Trommel, ۲۰۰۵). علاوه بر این در برخی از موارد خاص، ممکن است هیستریکتومی درمان اصلی یا کمکی باشد (Clark, ۲۰۱۰).

معمولاً برای درمان نئوپلازی‌های غیر متاستاتیک یا نئوپلازی‌های متاستاتیک کم‌خطر، پروتکل‌های شیمی‌درمانی تک دارویی کافی است (Lawrie, ۲۰۱۶). Abrão و همکاران وی (۲۰۰۸) با بررسی ۱۰۸ مورد کم‌خطر، دریافتند که اثربخشی پروتکل‌های تک‌دارویی تجویز متوتروکسات یا اکتینومایسین D به تنهایی با کارایی تجویز همزمان این دو برابر است. به طور کلی سمیت متوتروکسات کمتر از اکتینومایسین D است (Chan, ۲۰۰۶; Seckl, ۲۰۱۰). رژیم‌های دارویی تا زمانی که سطح β -hCG سرم غیر قابل تشخیص شود، تکرار می‌شوند.

از شیمی‌درمانی ترکیبی در بیماری‌های پرخطر استفاده می‌شود، و میزان بهبودی ناشی از آن در حدود ۹۰ درصد گزارش شده است (Lurain, ۲۰۱۰). تعدادی از رژیم‌ها با موفقیت استفاده شده‌اند. یکی از این رژیم‌ها، EMA-CO است که شامل اتوپوزید، متوتروکسات، اکتینومایسین D، سیکلوفسفامید، و انکووین (وین کریستین) است. ممکن است از جراحی و رادیوتراپی کمکی نیز استفاده شود (Hanna, ۲۰۱۰). علل شایع مرگ عبارتند از: خونریزی از محل‌های متاستاز، نارسایی تنفسی، سپسیس، و نارسایی چند ارگانی ناشی از بیماری با مقاومت گسترده به عوامل شیمیایی (Lygol, ۲۰۱۵; Neubauer).

صرف‌نظر از اینکه بیماری کم‌خطر یا پرخطر باشد، وقتی سطح β -hCG سرم غیر قابل تشخیص شد، پیگیری سطح سرمی تا ۱ سال ادامه می‌یابد. در طی این مدت استفاده از شیوه‌های ضد بارداری مؤثر، بسیار مهم است؛ هدف از این کار،



تصویر ۲۰-۵. کوریوکارسینوم متاستاتیک. A. عکس قفسه سینه که نشان‌دهنده ضایعات متاستاتیک گسترده است. B. در این نمونه اتوپسی، موارد متعددی از متاستاز کبدی همورازیک مشاهده می‌شود.

پائین hCG از یافته‌های معمول هستند (Scott, ۲۰۱۲). به دلیل اینکه این تومور نسبتاً به شیمی‌درمانی مقاوم است، درمان اصلی آن هیستریکتومی است. بیماری متاستاتیک شایع است و در این مورد شیمی‌درمانی ترکیبی به کار می‌رود (Davis, ۲۰۱۵).

■ درمان

زنان مبتلا به نئوپلازی تروفوبلاستی بارداری به وسیله آنکولوزیست‌ها بهتر درمان می‌شوند. معمولاً شیمی‌درمانی، درمان اصلی است. بعضی شواهد از درمان در مراکز تخصصی



بعد از درمان مول هیداتیدفرم یا GTN در بارداری بعدی، در هنگام وضع حمل، جفت یا محصولات بارداری برای ارزیابی پاتولوژیک فرستاده می‌شوند، و ۶ ماه پس از زایمان سطح β -hCG سرم اندازه‌گیری می‌شود (Lurain, ۲۰۱۰).

منابع

- Abelo RA, de Andrade JM, Tienzi DG, et al: Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 108:149, 2008
- Altman AD, Bendy B, Murray S, et al: Maternal age-related rate of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 112:244, 2008
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. Practice Bulletin No. 53, June 2004. Reaffirmed 2016
- Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, et al: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 100:511, 2006
- Bundy LC, Clacke-Pearson DL, Hammond CB: Malignant potential of gestational trophoblastic disease at the extreme ages of reproductive life. *Obstet Gynecol* 64(3):395, 1984
- Baner N, DeScipio C, Murphy KM, et al: Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. *Mod Pathol* 27(2):238, 2014
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN (eds): *Molar pregnancies*. In *Pathology of the Human Placenta*, 6th ed. New York: Springer, 2012, p 687
- Berkowitz RS, Goldstein DP: Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 112(3):654, 2009
- Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR: Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol* 27(6):678, 2000
- Blagden SP, Fookent MA, Fisher RA, et al: The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 86(1):26, 2002
- Cagayan MS: Vaginal metastases complicating gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 55(5-6):229, 2010
- Cantrillon DH, Sun D, Weremowicz S, et al: Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *Am J Surg Pathol* 25(10):1225, 2001
- Chan KK, Huang Y, Tam KF, et al: Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 195:1282, 2006
- Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, et al: The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 55(5-6):194, 2010
- Cormano J, Mackay G, Holachneider C: Gestational trophoblastic disease diagnosis delayed by the hook effect. *Obstet Gynecol* 126(4):811, 2015
- Dantas PRS, Maestri I, Filho JR, et al: Does hormonal contraception during molar pregnancy follow-up influence the risk and clinical aggressiveness of gestational trophoblastic neoplasia after controlling for risk factors? *Gynecol Oncol* September 16, 2017 [Epub ahead of print]
- Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, et al: Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 137(3):456, 2015
- Delmas J, Pfeiffer D, Ivanisovic M, et al: Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92:225, 2000
- de Medeiros SF, Norman RJ: Human chorionic gonadotrophin protein core and sugar branches heterogeneity: basic and clinical insights. *Hum Reprod Update* 15(1):69, 2009
- Drake RD, Rao GG, McIntire DD, et al: Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21-year hospital-based study. *Gynecol Oncol* 103(81), 2006
- Engles N, Sebire NJ, Short D, et al: Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod* 30(9):2055, 2015
- Elias KM, Goldstein DP, Berkowitz RS: Complete hydatidiform mole in women older than age 50. *J Reprod Med* 55(5-6):208, 2010
- Elias KM, Shono M, Bernstein M, et al: Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med* 57(5-6):254, 2012

طوگیری از تأثیرات تراتوژنیک شیمی‌درمانی بر جنین، و همچنین کاهش سردرگمی ناشی از افزایش β -hCG در پی بارداری جدید است (Williams, ۲۰۱۴; Seckl, ۲۰۱۰). برای بیمارانی که پس از درمان به مدت یک سال تحت مراقبت بوده‌اند، حاملگی می‌تواند اتفاق افتد چرا که بسیاری از آنها پیامد مطلوبی خواهند داشت (Woolas, ۱۹۹۸; Tse, ۲۰۱۲). باید توجه داشت که به این بیماران احتمال کم اما مهم تشخیص با تأخیر در صورت بروز مجدد تومور در طی حاملگی را تذکر داد (Tuncer, ۱۹۹۹b; Blagden, ۲۰۱۰).

در طول مدت پیگیری، در تعداد کمی از زنان علی‌رغم اینکه هیچ شاهدی دال بر متاستاز وجود ندارد، مقدار β -hCG سرم در سطح بسیار کم اما ثابت باقی می‌ماند. از این پدیده با عنوان hCG ساکن^۱ یاد می‌شود و احتمالاً ناشی از تروفوبلاست غیرفعال است. در این موارد نظارت دقیق بدون درمان توصیه می‌شود؛ ۲۰ درصد از آنها در نهایت منجر به تنوبلازی تروفوبلاستیک راجعه فعال و پیشرونده می‌شوند (Ngu, ۲۰۱۴).

بارداری در آینده

زنانی که در گذشته به مول هیداتیدفرم مبتلا بوده‌اند، معمولاً اختلالی در باروری ندارند، و نتایج بارداری آنها طبیعی خواهد بود (Sebire, ۲۰۰۳; Matsui, ۲۰۱۱; Joneborg, ۲۰۱۴). در این موارد نگرانی اصلی خطر دو درصدی بروز بیماری‌های تروفوبلاستی در بارداری بعدی است که قبلاً شرح داده شد. انجام ارزیابی سونوگرافیک در اوایل بارداری و در صورت وجود اندیکاسیون در ادامه بارداری توصیه می‌شود.

توصیه می‌شود زنانی که شیمی‌درمانی GTN را به صورت موفقیت‌آمیز کامل کرده‌اند، بارداری را ۱۲ ماه به تأخیر بیندازند. بارداری و نتایج بارداری معمولاً طبیعی هستند و میزان ناهنجاری مادرزادی در این افراد افزایش نمی‌یابد (Tse, ۲۰۱۲; Berkowitz, ۲۰۰۰). یک مورد استثنا میزان ۱/۵ درصد توجیه نشدهٔ مرده‌زایی در مقایسه با میزان زمینه‌ای ۰/۸ درصد است (Vargas, ۲۰۱۴).



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

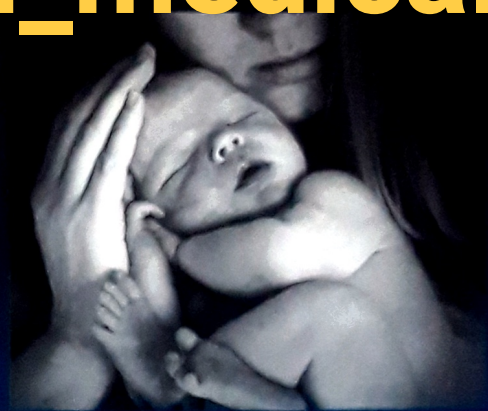
کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

https://t.me/Khu_medical

https://t.me/Khu_medical

Cunningham, Leveno
Bloom, Dashe, Hoffman
Casey, Spong



Volume 1
Williams
OBSTETRICS

25TH
Edition

Translated by: M. Valadan, M.D.
A. Fakharzade-Naeini, M.D., M. Fathi Kazerouni, M.D. Edited by: M. Mohmadi



@khu_medical

https://t.me/Khu_medical